



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

OBEZİTENİN COVID-19 PNÖMONİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Seda ZOR ÇAKILLI

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**

OBEZİTENİN COVID-19 PNÖMONİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Seda ZOR ÇAKILLI

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,

Tez yazma sürecinin tüm aşamalarında destek ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi 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 kendisinden çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Zehra BEŞTEPE DURSUN'a

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 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,

Beni daima motive eden ve kendime inanmam konusunda en büyük destekçilerim olan kardeşlerime,

Hayatın tüm zorluklarına beraber göğüs gerdiğim, büyük sabır ve özveriyle her zaman yanımda olan eşime

Sarıldığımda tüm yorgunluğumu unutturan, hayatımın neşesi olan canım oğluma,

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda ZOR ÇAKILLI

KAYSERİ/2023

ÖZET

OBEZİTENİN COVID-19 PNÖMONİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

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 gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de ise hastalığın pandemiye dönüştüğü açıklanmıştır.

Literatürde fazla kilolu ve obez hastalarda COVID-19 seyrinin daha kötü olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Vücut kitle indeksinin ölçülmesi, aşırı kilonun derecesini belirlemek için tercih edilen ilk adımdır. Vücut kitle indeksinin ölçülmesi kolaydır, güvenilirdir ve vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütlesi ile koreledir.

Hastanemizde 11.03.2020 ile 05.05.2023 tarihleri arasında ayaktan başvuran toplam COVID-19 hasta sayısı 490.394, yatan toplam COVID-19 hasta sayısı 85.806, pandemi kliniklerinde yatan hasta sayısı 72.836, pandemi yoğun bakımlarında yatan hasta sayısı 11.838, entübe takip edilen COVID-19 hasta sayısı 5.053, COVID-19 PCR testi pozitif ölen hasta sayısı 3.468 idi. COVID-19 tanılı 271 hastada vücut kitle indeksi yüksekliğinin tedavi süresini, yoğun bakım ünitesi ihtiyacını ve mortaliteye olan etkisini araştırmak için 01.09.2021-01.04.2022 tarihleri arasında retrospektif gözlemsel kohort bir çalışma olarak gerçekleştirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya nazo-orofarengal örnekte SARS CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi.

Hastaların demografik bilgiler, risk faktörleri ve altta yatan ek hastalıklar, başvuru semptomları, radyolojik bulgular, yatış süreleri, laboratuvar değerleri değerlendirildi. Hastaları VKİ'ye göre sınıflandırdık ve prognoz için tedavinin 7. veya 10. gününde mortalite, hastanede kalış süresi ve laboratuvar değerlerini başlangıçla karşılaştırdık.

Bulgular: Hastaların 61'i (%22,51) normal kilolu, 92'si (%33,95) fazla kilolu, 118'i (%43,54) obez idi. Hastaların ortalama yaşı $64,96 \pm 15,33$ idi ve %53,5'i kadındı. Hastaların en sık şikayetleri halsizlik, nefes darlığı, öksürük, ateş ve miyalji idi. Obez hastalarda en sık altta yatan hastalıklar diabetes mellitus (%68,6) ve hipertansiyon

(%33,8), bunu kronik akciğer hastalığı (%33,05) ve kronik böbrek hastalığı (%13,5) izledi. Çalışmamızda obez hastalarda diyabet ($p=0.01$) ve hipertansiyon ($p=0.014$) insidansının obez olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bulundu.

Bu çalışmada, obez hastalarda ortalama beyaz küre sayısı ve trombosit sayısının obez olmayan hastalara göre daha düşük saptandı. Tedavinin 7. veya 10. gününde ölçülen CRP değeri obez hastalarda daha yüksekti. Obez hastalarda ayrıca obez olmayan hastalardan daha yüksek ortalama HbA1c değeri vardı ($p<0.001$). Obez hastalarda akciğer tutulum oranı obez olmayanlara göre daha yüksekti ($p=0.005$). Obez hastaların ortalama yatış süresi ($12,4\pm7,7$), obez olmayan hastalara göre ($10,3\pm3,4$) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,022$). Mortalite obez ve fazla kilolu hastalarda normal VKİ'li hastalara göre daha yüksekti ($p<0.001$).

Sonuç: Vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda ağır pnömoni görülme sıklığının daha fazla, hastanede yatış süresinin daha uzun, yoğun bakıma yatış ve entübasyon ihtiyacının daha sık ve mortalitenin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Aşılanmamış obez hastalarda ölüm oranı, tam aşı dozu alanlara göre daha yüksekti. Sonuç olarak, ileri yaş, obezite ve altta yatan komorbiditelerin COVID-19 hastalarında kötü sonuçlar için önemli risk faktörleri olduğu bulundu.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Vücut kitle indeksi, obezite

ABSTRACT

EFFECT OF OBESITY ON COVID-19 PNEUMONIA

Introduction and Purpose: The outbreak of pneumonia cases in Wuhan, China, towards the end of 2019 was found to be caused by a new type of coronavirus that had not been previously identified in humans. On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared this disease a pandemic. Numerous studies have demonstrated that overweight and obese patients experience a more severe course of COVID-19. The first step in determining one's level of obesity is to measure their body mass index (BMI), which is a reliable and easy-to-measure metric that correlates with body fat percentage and mass.

Between March 11, 2020, and May 8, 2023, our hospital admitted 490,394 COVID-19 patients as outpatients, 85,806 as inpatients, 72,836 in pandemic clinics, 11,838 in pandemic intensive care units, 5,053 who required intubation, and 3,468 PCR-positive patients who died. We conducted a retrospective observational cohort study of 271 COVID-19 inpatients diagnosed with COVID-19 between September 1, 2021, and April 1, 2022, to investigate the impact of high BMI on treatment duration, ICU admission, and mortality.

Material and Method: The study included patients aged 18 and older who tested positive for SARS-CoV-2 through polymerase chain reaction (PCR). We evaluated the patients' demographic data, risk factors, underlying comorbidities, admission symptoms, radiological findings, length of stay, and laboratory values. We classified patients based on BMI and compared the prognosis, mortality, length of hospital stay, and laboratory values on the 7th or 10th day of treatment with the baseline.

Results: Of the 271 patients, 61 (22.51%) were of normal weight, 92 (33.95%) were overweight, and 118 (43.54%) were obese. The mean age of the patients was 64.96±15.33 years, and 53.5% were female. The patients' most common complaints were weakness, shortness of breath, cough, fever, and myalgia. The most common underlying diseases in obese patients were diabetes mellitus (68.6%) and hypertension (33.8%), followed by chronic lung disease (33.05%) and chronic kidney disease

(13.5%). Our study found that obese patients had a higher incidence of diabetes mellitus ($p=0.01$) and hypertension ($p=0.014$) than non-obese patients.

The study found that the mean white blood cell and platelet counts in obese patients were lower than in non-obese patients. The CRP value measured on the 7th or 10th day of treatment was higher in obese patients. Obese patients also had a higher mean HbA1c value than non-obese patients ($p<0.001$). The lung involvement rate was higher in obese and non-obese patients ($p=0.005$). The mean hospitalization days of obese patients were significantly higher than those of non-obese patients ($p=0.022$). Mortality was higher in obese and overweight patients than in patients with normal BMI ($p<0.001$).

Conclusion: Our study found that patients with high BMI had a higher incidence of severe pneumonia, longer hospital stays, a greater need for intensive care and intubation, and higher mortality rates. Mortality was higher in unvaccinated obese patients than in those who received a full vaccination dose. In conclusion, advanced age, obesity, and underlying comorbidities were found to be significant risk factors for poor outcomes in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Body mass index, Obesity

İÇİNDEKİLER

OBEZİTENİN COVID-19 PNÖMONİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. KORONAVİRUSLAR.....	4
2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19 PANDEMİSİ	5
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Bulaş Yolu	7
2.2.3. Patofizyoloji	9
2.2.4. Risk faktörleri ve Klinik özellikler.....	11
2.2.5. Varyantlar	13
2.2.6. Tanısal Yöntemler	14
2.2.6.1. Moleküler ve Serolojik Testler	14
2.2.6.2. Radyolojik Bulgular	15
2.2.6.3. Laboratuvar Bulguları	18
2.2.7. Tedavi.....	18
2.2.7.1. Antiviral Tedavi.....	19
2.2.7.2. İmmunomodülatör tedaviler	21

2.2.7.3. Kortikosteroidler.....	23
2.2.7.4. JanusKinaz (JAK) inhibitörleri.....	24
2.2.7. 5. Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör inhibitörü.....	24
2.2.7.6. COVID-19 monoklonal antikolar	24
2.2.7.7. Konvalesan plazma.....	25
2.2.7.8. Antikoagulan Tedavi	25
2.2.8. Tedavi protokolleri	26
2.2.9. Koruyucu önlemler.....	28
2.2.10. Aşılar	29
2.3.Obezite	30
2.3.1. Obezite Tanımı ve Vücut kitle indeksinin hesaplanması	30
2.3.2. Epidemiyoloji	30
2.3.3. Etyoloji ve risk faktörleri	31
2.3.4. Obezite tedavisi	32
2.3.5. Obezite ile COVID-19 ilişkisi.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Tasarımı.....	34
3.2. Çalışma Popülasyonu	34
3.3. Çalışma Protokolü	35
3.4. Örneklem Büyüklüğü	36
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇLAR	67
7.KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ALT	: Alanin aminotransferaz
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	: Coronavirus Disease-2019 (Koronavirüs hastalığı 2019)
CRP	: C-Reaktif Protein
DIK	: Dissemine İntervasküler Koagülasyon
DM	: Diabetes Mellitus
DPP4	: dipeptidil peptidaz 4
DSÖ	: Dünya sağlık Örgütü (WHO)
DVT	: Derin ven trombozu
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-10	: İnterlökin 10
JAK	: Janus Kinazlar
KAH	: Kronik Akciğer Hastalığı

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat dehidrogenaz
mAb	: Monoklonal antikorlar
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu)
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminde
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
SpO2	: Pulse Oksimetre ile Ölçülen Oksijen Saturasyonu
TCZ	: Tosilizumab
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TMPRSS-2	: Tip-2 Transmembran Serin Proteaz
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) risk faktörleri olarak kabul ettiği komorbid durumlar.....	11
Tablo 2:	COVID-19'da Sık Görülen Semptomlar	13
Tablo 3:	Toraks BT bulgularının COVID-19 pnömonisi için tipik, belirsiz veya atipik olarak sınıflandırılması	16
Tablo 4:	DSÖ'ye göre vücut kütle indeksi (VKİ) sınıflaması	30
Tablo 5:	Çalışmaya alınan hastaların yaş ve VKİ ortalaması.....	37
Tablo 6:	Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayetleri	38
Tablo 7:	Çalışmaya alınan hastaların yatış süreleri ve akciğer tutulum oranı.....	38
Tablo 8:	Cinsiyete göre kişisel özellikler, hastane yatış süreleri ve laboratuvar değişkenleri ile akciğer tutulumu, oksijen tedavisi, ilaç doz ve sürelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 9.	COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 271 hastanın VKİ ile demografik verilerin, başvuru laboratuvar değerlerinin, tedavi başlangıcı ve yedi veya onuncu gün laboratuvar değerleri ile akciğer tutulum oranları ve tedavilerin kıyaslanması	44
Tablo 10.	Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indekleri ile aşı durumları, mortalite, cinsiyet, semptom, komorbidite durumlarının karşılaştırılması	47
Tablo 11:	Çalışmaya alınan hastaların aşı dağılımı.....	47
Tablo 12:	Vücut kitle indeksine göre aşılama durumları ile mortalite oranları.....	48
Tablo 13.	Ölen ve taburcu olan hastalarda demografik verilerin, başvuru laboratuvar değerlerinin, tedaviye başlangıç sonrası yedinci veya onuncu gün laboratuvar değerlerinin, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması.....	50
Tablo 14:	Taburcu olan ve ölen hastaların, cinsiyet, semptom, komorbidite durumlarının karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı	4
Şekil 2:	SARS-CoV-2'nin enfekte bireyden duyarlı kişilere bulaş yolu	8
Şekil 3:	SARS- CoV-2 enfeksiyonunda görülen sitokin fırtınası	10
Şekil 4:	<i>COVID-19 hastalarında tromboz profilaksisi</i>	26
Şekil 5:	COVID-19 hastalarında faza göre tedavi önerileri	27
Şekil 6:	Çalışmaya alınan hastalarda saptanan ek hastalıkların sıklığı	39
Şekil 7:	Çalışmaya alınan hastaların VKI'ne göre CRP değeri ve akciğer tutulum oranları	46
Resim 1.	A:DM, HT tanısı olan COVID-19 pnömonisi ile takip ettiğimiz VKI:22,4 olan 65 yaş erkek hasta tedavinin 8.gününde taburcu olmuşken;	42
Resim 2:	34 yaşında bayan hasta VKI:31,9 olup diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile üç günü yoğun bakım ünitesinde olmak üzere toplam 21 gün takip ve tedavi edilmiş, ardından taburcu olmuştur.	43
Resim 3:	A:62 yaşında kadın hasta, VKI :23,2 olup DM, HT tanıları mevcut olup takip ve tedavinin 11.gününde taburcu olmuşken;.....	43

1.GİRİŞ 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 koronavirus (2019 novel Corona Virus; 2019-nCoV) türü olduğu gösterilmiştir. Hastalık hızla yayılarak Çin genelinde ve daha sonra tüm dünyada görülmeye başlamıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü, Şubat 2020'de SARS-CoV-2 virusunun neden olduğu bu hastalığı "Koronavirus Hastalığı 2019 Coronavirus Disease-2019" olarak isimlendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020' de ise hastalığın pandemiye dönüştüğü açıklamıştır. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020' de görülmüştür.

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2'nin (SARS-CoV-2) insandan insana asıl bulaş yolu solunum ile gerçekleşmektedir. Bulaş esas olarak yakın temas (yaklaşık iki metre içinde) ile solunum partiküllerinin inhale edilmesi ile oluştuğu düşünülmektedir. Virusun hücre içine girişi virusta bulunan spike proteinlerinin hücre yüzeyindeki anjiyotensin converting enzim tip-2 (ACE-2)'ye bağlanarak olmaktadır. Hastalığın sistemik enflamatuvar etkisi IL-1, IL-6, TNF-alfa aracılığı ile gerçekleşmektedir (2).

COVID-19 tanısında, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi günümüzde kabul görmüş tanı testidir. Fakat RT-PCR testinin, yanlış ve yetersiz alınması, testin çalışıldığı laboratuvara uygun koşullarda transfer edilememesi nedeniyle yalancı negatif sonuçlar görülebilmektedir (3).

COVID-19 enfeksiyonusolunum, gastrointestinal, kas-iskelet ve nörolojik sistem dahil olmak üzere birden çoksistemi etkilemektedir (4).Hastalarda en yaygın görülen şikayetler; ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik miyalji olarak bildirilmiştir. Bu şikayetler dışında ishal, karın ağrısı, burun akıntısı, koku kaybı, bulantı gibi farklı

sistemlere ait yakınmalarda gözlenmektedir (5). Bazı kişilerde asemptomatik enfeksiyon ya da hafif semptomatik enfeksiyon gözlenirken risk faktörlerine sahip kişilerde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüm görülebilmektedir (6).

COVID-19 pnömonisinde mortaliteyi etkileyen çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Özellikle diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları, yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak rapor edilmiştir (7). COVID-19 hastalarında yapılan son çalışmalarda, obezitenin hastalığın şiddetinde majör risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8).

Obezite, yetişkinler, adolesanlar ve çocuklarda prevalansı artan ve günümüzde küresel bir salgın olarak kabul edilen kronik bir hastalıktır. 1980-2013 yılları arasında hem erkeklerde (%28,8'den %36,9'a) hem de kadınlarda (%29,8'den %38'e) obez ve fazla kilolu insanların sayısında zamanla doğru orantılı olarak artış meydana gelmektedir (9). Obezite oranındaki artışı beraberinde tip 2 DM prevalansında da artışa yol açmaktadır (10). TürkiyeAvrupa kıtasında obezite ve tip 2 DM prevalansının en yüksek olduğu ülkeler arasında yer almaktadır (11).

Obezite tanı ve sınıflandırması için vücut kitle indeksi kullanılır. VKI ölçümü kolay, güvenilir bir yöntem olup vücut yağ yüzdesi ve vücut yağ kütlesi ile koreledir (12). Vücut kitle indeksi (VKİ) = vücut ağırlığı (kg) / boy (m²) olarak hesaplanır. Dünya Sağlık Örgütü; VKI $\geq 18,5$ ila $24,9 \text{ kg/m}^2$ arası normal, ≥ 25 ila $29,9 \text{ kg/m}^2$ arası fazla kilolu, ≥ 30 ila $39,9 \text{ kg/m}^2$ obez, $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olanlar morbid obez olarak sınıflandırmaktadır.

Obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus için mutlak risk faktörüdür. Bunun yanında, obezite ventilasyon ihtiyacında artışa, solunum kaslarında yetersizliğe, akciğer kompliyansında azalmaya yol açmaktadır (13).

Obez COVID-19 hastalarında servis ve yoğun bakım ünitesine yatış, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacında artış saptanmıştır. Yapılan araştırmalar fazla kilolu ve obez hastalarda COVID-19 hastalığı seyrinin daha kötü olduğunu desteklemektedir (14, 15).

Bu çalışmada amaç; COVID-19 pn6monisi ile takip edilen hastalarda, y6ksek VKI'nin tedavi s6resi, yoğun bakım 6nitesi ihtiyaı ve morbidite ve mortaliteye olan etkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca COVID-19 pn6monisinde obezite dışında bağımsız risk fakt6rleri olarak kabul edilen yaş, cinsiyet, komorbidite, laboratuvar değerleri gibi parametrelerin de mortalite ile olan ilişkisini vurgulamaktır.

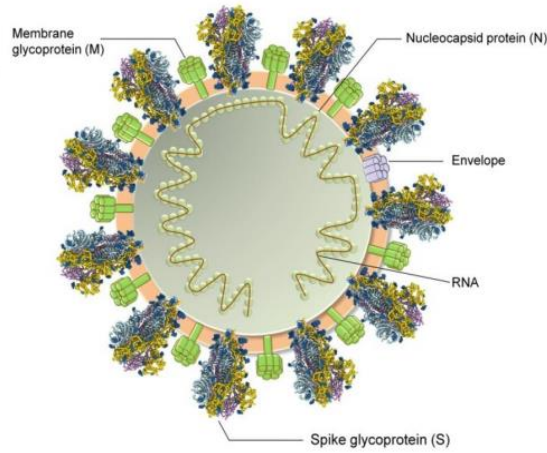


2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRUSLAR

Koronaviruslar, Nidovirales virus takımının Coronaviridae ailesinden pozitif sarmallı, tek zincirli, zarflı Ribo Nükleik Asit (RNA) viruslarıdır. İnsan ve hayvanlar için hastalık etkenidir. Koronavirüsler, soğuk algınlığının rinoviruslardan sonra en sık ikinci etkenidir. Dünya genelinde %10-30 oranında gözlenmektedirler. Koronavirüslerin alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olmak üzere dört cinsi bulunmaktadır. Alfa ve beta cinsleri insanlarda hastalık yapar. Hastalıktan sorumlu alt grupları HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'dur (16).

Elektron mikroskopisinde yüzeyinde çubuksu, taca benzeyen çıkıntılar görünmektedir. Bu nedenle Latince de taç anlamına gelen "corona" ismi verilmiştir. Bu virüsler, 27 ila 32 kb uzunluğunda, bilinen en büyük viral RNA genomuna sahiptir. Genom, S, M, N, HE ve E olmak üzere beş yapısal proteini kodlar (17). SARS-CoV2'nin şematik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. SARS-CoV2'nin Şematik Yapısı (18)

Diken (S) proteini, viral zarfta çıkıntı yaparak koronavirüs tacındaki karakteristik sivri uçları oluşturur. Konak hücre zarına S proteini aracılığıyla bağlanır ve hücreye girişi sağlar. Ayrıca S proteini, sitotoksik lenfositleri ve antikor yapımını uyaran ana antijenleri içermektedir (19).

Membran (M) proteini, zarfın içine uzanan uzun bir C terminali ile zarfın dış yüzeyinde bulunan ve zarfı üç kez saran kısa bir N-terminalinden oluşur. M proteini konak hücre ile birleşmeden sorumludur. Nükleokapsid proteini (N), RNA genomu ile birleşerek nükleokapsidi oluşturur. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynar ve virüsün tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girer (20). Viral N proteini, gen diziliminde en az varyasyon gösterdiği için genetik olarak stabil bir proteindir, bu nedenle virüsle karşı geliştirilebilecek ilaçlar için önemli bir hedefdir. Hem aglütinin-esteraz glikoproteini (HE) yalnızca Beta koronavirüslerde bulunur. Hemagglutinin kısmı konak hücre zarında ki nöraminik aside bağlanarak hücreye girişte yardımcı olur (21).

Zarf (E) proteini, yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Enfekte olmuş hücrelerde yüksek miktarda bulunur, virüsün çoğalması ve olgunlaşmasından sorumludur. Zarfın sitoplazmik tarafındaki C-terminalleri aracılığıyla M ve N proteinlerinin işlevini düzenleyerek yapmaktadır. E proteininin yokluğunda anormal şekilde viral kapsidler görülmüştür (22).

2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19 PANDEMİSİ

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda, etkeni bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlanmıştır. (1) Araştırmalar hastalığın etkeninin daha önce insanlarda görülmemiş bir koronavirüs (2019-nCoV) etkeninin olduğunu bildirmiştir. Nükleotid sekanslama yöntemiyle SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile %51 oranında genotipik benzerlik olduğu gözlenmiştir. Hastalık hızla yayılarak Çin genelinde bir salgınla sonuçlanmış ve ardından pandemi haline gelmiştir (23). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020' de bildirilmiştir. SARS-CoV 2002-2003 yılları arasında, MERS-CoV 2012-2019 yılları arasında viral pnömoni salgınına neden olmuştur.

Hastalık, asemptomatik klinikten ağır ARDS ve solunum yetmezliğine bağlı ölüme kadar ilerleyebilen geniş bir spektrumdan sorumludur. Hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı en sık görülen semptomdur.

COVID-19'da ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) en sık kullanılan tanı testidir. Fakat RT-PCR testi, yanlış ve yetersiz örnek alınması, testin uygunsuz transferi nedeniyle yanlış negatif sonuçlanabilir.

Bilgisayarlı tomografide (BT) özellikle periferik ve alt lob yerleşimli buzlu cam dansiteleri, hava bronkogramları, bilateral yaygın tutulum alanları izlenir. COVID-19 seyrinde en sık gözlenen laboratuvar bulguları lenfopeni, CRP, LDH, ferritin ve D-dimer yüksekliğidir. Prokalsitonin değeri ise sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı yükselebilir.

Günümüzde COVID-19 hastalığının kesin bir tedavisi bulunmamasına rağmen çalışmalar devam etmektedir.

2.2.1. Epidemiyoloji

İlk vakaların halen canlı hayvanların (balık, yaras, kümes hayvanı ve yılan gibi) satıldığı Wuhan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile bağlantılı olduğu üzerinde durulmaktadır (2). Hastaların alt solunum yolu epitel hücrelerinde bilinmeyen bir beta koronavirus keşfedildi (24). Filogenetik olarak, bu beta koronavirusun, SARS ve MERS koronavirus şuşuna benzer olduğu anlaşıldı (25). Uluslararası Virus Taksonomisi Komitesi taksonomiye dayanarak, Şubat 2020'de bu yeni virusa SARS-CoV2 ismini vermiştir (26). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise hastalığın ilk kez 2019 yılında görülmesi nedeniyle COVID-19 olarak adlandırmıştır (27).

Her yaş grubunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu görülebilir olmakla birlikte 30 yaş üzeri kişilerde daha sık görülmektedir. Ölüm oranı ileri yaşla ve altta yatan hastalık (HT, DM, KVH, KAH) bulunan kişilerde daha yüksek gözlenmektedir (28).

Çin' in Wuhan kentinde COVID-19 pandemisi başladıktan sonra, hastalık özellikle Mart 2020'de Avrupa, Latin Amerika ve ABD'de yayılmaya başladı. Çok sayıda ülke, yayılmayı ve ulusal sağlık sistemleri üzerindeki yoğunluğu azaltmak amacıyla

karantinalar, sokağa çıkma yasakları ve zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması gibi farklı önlemler alma yoluna gitmiştir.

Son derece etkili aşıların geliştirilmesine rağmen COVID-19 pandemisi sürmekte ve sağlık hizmetleri enfeksiyonun önlenmesi ve virusa yakalanan kişilerin tedavisi için çalışmalarına devam etmektedir.

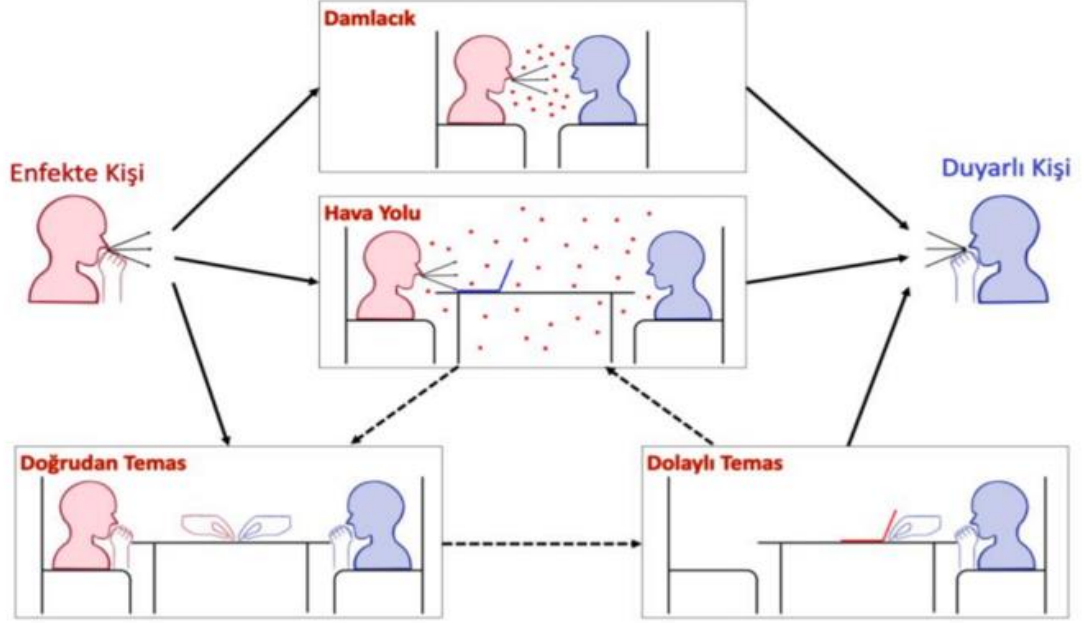
31 Aralık 2019'dan Mart 2023 itibariyle Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezitarafından açıklanan sonuçlara göre tüm dünya da yaklaşık 761 milyon vaka 6,8 milyon ölüm görülmüştür.

2.2.2. Bulaş Yolu

Hastalığın insandan insana en sık bulaş yolu solunum yolu ile dir. Enfeksiyona sahip bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda, salınan virusun solunması ya da virus tarafından kontamine olmuş yüzeylerle temas ile başka bir kişiye bulaşır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşma riski, virusa maruz kalma şekline ve süresine, koruyucu tedbirlerin kullanımına ve hastanın solunum salgılarındaki virus miktarına göre değişir (29).

SARS-CoV-2'nin dışkı, kan, gözyaşı ve semen gibi örneklerde tespit edilmesine rağmen bulaştaki rolü belirsizdir. Kanda SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasına rağmen kan ürünleri transfüzyonu veya penetren yaralanmalar yoluyla bulaş olasılığı düşüktür (30).

Virus yüklü küçük aerosol şeklinde ki damlacıklar havada asılı kalabilir ve 1 m'den uzak noktaya taşınabilirler. SARS-CoV2'nin damlacıklarının çapı beş mikrondan daha az olduğu için, yaklaşık üç saat havada asılı kaldığı tahmin edilmektedir. Bu nedenle hava yoluyla taşınan patojenler bulaşıcı hastalık ve enfeksiyon kontrolünde ciddi zorluklar oluşturur (31).



Şekil 2. SARS-CoV-2'nin enfekte bireyden duyarlı kişilere bulaş yolu (32)

Bir kişinin hastalığı bulaştırabileceği süre belirsizdir ve varyantlara göre değişmektedir. Asemptomatik hastalar, solunum yolunda virus bulunması nedeniyle bulaştırıcı olarak kabul edilirler. Hastalığın erken evresinde bulaştırıcılık en yüksektir. Viral yük en yüksek düzeye semptomların başladığı dönemde ulaşmakta olup, bunu izleyen 7-14. günlerde hızla düşmektedir (33). Tayvan'da 2500'den fazla temaslı kişinin değerlendirildiği bir çalışmada 100 kişide PCR pozitifliği saptanmış, bu kişilerin semptomların başlamasından sonraki altı gün içinde endeks vakaya ilk maruziyeti olduğu görülmüştür (34).

Viral yükün, hastalığın ağır görüldüğü kişilerde, hafif veya asemptomatik görülen kişilere göre 60 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Çok merkezli retrospektif bir çalışmada ortalama viral atılım süresi 20 gün olarak bildirilmiş en uzun süren viral atılım ise 37 gün olarak saptanmıştır. İmmünsupresif bazı hastalarda ise semptomların başlamasından sonraki birkaç ay boyunca solunum örneklerinden enfeksiyöz virus saptanabilmektedir. Fakat bu kişilerin bulaştırıcı olmadığı düşünülmektedir (35).

2.2.3. Patofizyoloji

SARS-CoV-2'nin hücreye bağlanma, penetrasyon, biyosentez, maturasyon ve hücreden salınım şeklinde hayat döngüsü vardır.

SARS-CoV-2, spike (S) proteini aracılığıyla hücre yüzey proteini olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak hücreyi enfekte eder (36). Bu reseptör, kalp, endotel, karaciğer, böbrek, testis, bağırsak, akciğer gibi farklı organların hücre yüzeyinde ve alveollerin epitel tip II hücrelerinde büyük oranda bulunmaktadır (37, 38). ACE2, anjiyotensin II peptit oluşumunda görev alan renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bileşenidir (39). SARS-CoV-2 enfeksiyonu, ACE2 düzeyinde azalmaya ve anjiyotensin II nin aktifleştirdiği ,Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminde (RAAS) artışa neden olarak hücrede iskemi, ödem, apoptoz, hiperkoagülabilitate gibi durumlara yol açar (40).

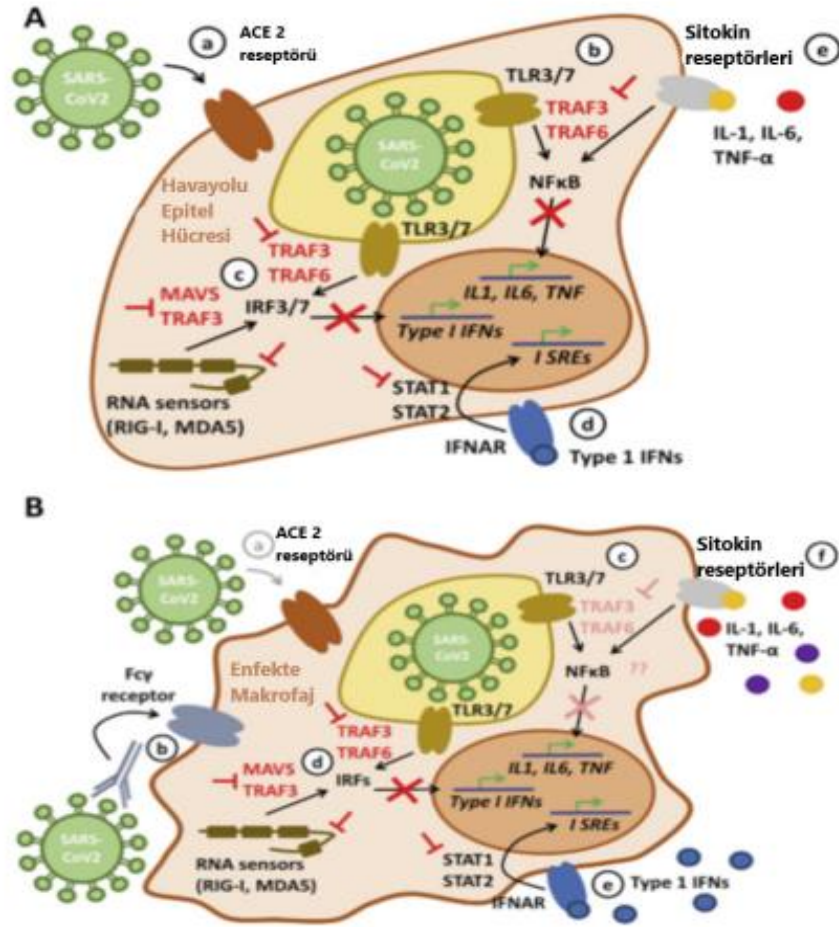
TMPRSS2, S proteininin aktivasyonunda, viral zarın hücre membranına füzyonunda görevli tip II hücrel transmembran serin proteazdır. TMPRSS2 ve ACE2 her ikisi de virusun hücreye girişinin ana belirleyicileridir. Bu nedenle, hem S hem de TMPRSS2 proteini inhibitörleri ilaç hedefleri olarak araştırılmaktadır (41).

Konak reseptörlerine bağlanan viruslar, membran füzyonu ile hücre içerisine girer, sitoplazmaya genetik materyalini bırakır. Konak hücre ribozomu aracılığı ile koronavirüsün genomu sentezlenir. Konak hücrede üretilen virionlar ekzositoz ile hücre dışına salınır (42).

COVID-19 hastalarında, bağışıklık sisteminin aşırı tepkisiyle, IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α ve interferon- γ gibi sitokinlerin anormal salınımı gerçekleşir. Bu durum "sitokin fırtınası" olarak adlandırılır. Hastalarda sitopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve koagülopati, CRP ve ferritin, D-dimer yüksekliği görülür. Proinflamatuvar sitokinlerdeki artış makrofajların, nötrofillerin ve T hücrelerinin aktivasyonuna neden olmaktadır (43, 44). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda T-hücre yanıtındaki artış hastalığın şiddetli ile ilişkilendirilmiştir (45).

Virus, ACE-2 reseptörüne tutunarak tip 2 alveolar epitel hücrelerini enfekte eder. Virus ile enfekte olan 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 enflamatuvar protein-1a (MIP-1a)

ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi çeşitli sitokinler salgılanır. Bu proinflamatuvar sitokinler CD4+ ve CD8+ T hücrelerini aktifleştirir. Bu hücreler savunma sırasında gelişen inflamasyonun sebep olduğu akciğer hasarından sorumludur. Hastalık seyrinde görülen endotel hasarı alveoler-kapiller oksijen transportunda bozulmaya neden olur (46) (Şekil 3).



Şekil 3. SARS- CoV-2 enfeksiyonunda görülen sitokin fırtınası (47)

TRAF: TNF reseptörüyle ilişkili faktör TLR: Toll benzeri reseptör MAVS: mitokondriyal antiviral sinyal proteini RIG-I: retinoik asitle indüklenebilir gen I MDA5: melanom farklılaşmasıyla ilişkili protein

Enfekte hücrelerde meydana gelen viral replikasyon nedeniyle hücre apoptozu gerçekleşir. Buna bağlı olarak pnömosit kaybı olur, yaygın alveolar hasar sonucunda

ARDS gelişir. Artmış proinflatuar yanıt kalp, karaciğer ve böbrekte doku hasarına yol açarak çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır (48).

COVID-19'a karşı immün yanıtta CD4+ ve CD8+ T hücreleri görev alır. CD4+ T hücreleri, virusa özgü antikor üretimini sağlamak için B hücrelerini aktive eder, CD8+ T hücrelerinin görevi ise virus ile enfekte hücreleri yok etmektir. Ciddi klinik seyir görülen hastalarda periferdeki T hücrelerinde azalma olur ve lenfopeni gözlenir. Plazmada interlökin 6 (IL-6), IL-10, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), tümör nekroz faktör (TNF- α), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) gibi proinflatuar sitokinlerde artış gözlenmiştir (49).

2.2.4. Risk faktörleri ve Klinik özellikler

Dünyanın her bölgesinde insanlar SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk altındadır. Hastalık ileri yaşta ve belirli tıbbi komorbiditelere sahip kişilerde daha sık görülür. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 44.500 hastayı kapsayan raporunda DM, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı ve kanser gibi komorbidite varlığının mortalite ile ilişkilendirilmiştir (50).

Ölüm oranı yaşlı popülasyonunda daha yüksek bulunmuştur. Amerika'da 611 583 hastayı içeren bir meta-analiz de yaşın mortaliteye olan etkisi vurgulanmış, ölüm oranının 80 yaş üzeri hastalarda genç hastalara göre 6 kat daha yüksek saptanmıştır (51).

İtalya, Danimarka ve Çin'de yapılan çalışmalarda ise erkeklerde kadınlara kıyasla yoğun bakım ünitesine kabul edilme veya ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (52-54).

Tablo 1: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) risk faktörleri olarak kabul ettiği komorbid durumlar

Kesin risk faktörleri	Olası risk faktörleri
Malignite varlığı	Astım
Kronik Böbrek Hastalığı	Serebrovasküler hastalığı olanlar
Tip 2 Diabetes mellitus	Kistik fibrozis
KOAH	Hipertansiyon
Obezite	Karaciğer hastalığı
Gebelik	Vücut kitle indeksi 25-30 kg/m ² arasında olan hastalar
İleri yaş	Pulmoner fibrozis hastaları

COVID-19'da inkübasyon süresi maruziyetten sonra yaklaşık 14 gün olmakla birlikte genellikle temastan 4-5 gün sonra şikayetler başlar. (55)SARS-CoV-2 Omicron varyantında kuluçka süresi biraz daha kısadır ve semptomlar ortalamaüç gün içinde ortaya çıkar (56).

COVID-19 enfeksiyonu solunum, gastrointestinal, kas-iskelet ve nörolojik sistem dahil olmak üzere birden çok sistemi etkilemektedir. Solunum semptomları kuru öksürük, göğüs ağrısı, burun akıntısı ve/veya burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı ve nefes darlığıdır. COVID-19 hastalarında ateş, öksürük, kas ağrısı en sık görülen semptomlardır. Burun tıkanıklığı, hapşırma gibi hafif üst solunum yolu semptomları ise Delta ve Omicron varyantında oldukça sıktır (57). Tek merkezli retrospektif 99 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %82'sinde ateş, %81'inde öksürük ve %31'inde nefes darlığı saptanmıştır (58) (Tablo 2).

Gastrointestinal semptomlar ise ishal, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısıdır. Ayrıca, hastalarda ateş, titreme, yorgunluk, kas ağrısı, tat ve/veya koku kaybı, baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlara da sık rastlanır (59).

COVID-19 pnömonisi ateş, öksürük, dispne ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize durumdur (60). Dispne, genellikle hastalık başlangıcından dört ila sekiz gün sonra ortaya çıkar (61). Ağır vakalarda akut solunum sıkıntısı sendromu [ARDS], akut kalp hasarı, akut böbrek hasarı gibi organ disfonksiyonu ve ölüm görülmektedir (60).

COVID-19 olgularında viral pnömoniye bağlı gelişen ARDS, morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Hastalığın 5-14 günleri arasında solunum sıkıntısı ve ARDS'ye bağlı mekanik ventilasyon gereksinimi olabilmektedir (62). Bu klinik tablolar, tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklardan, hastaların demografik özelliklerinden, risk faktörlerinden, aşılardan ve hastalığa neden olan varyant suşlardan etkilenmektedir (63).

Tablo 2: COVID-19’da Sık Görülen Semptomlar (59)

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

2.2.5. 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) tanımlanmıştır (64). Bu varyantlar hastalığın popülasyon içindeki dağılımını, klinik özelliklerini etkilemektedir (65).

Alfa (B.1.1.7): Birleşik Krallık'ta (İngiltere) Aralık 2020'nin sonlarında açıklanan ilk varyanttır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) de dahil olmak üzere birçok ülkede 2021'in mart ayında baskın varyant haline gelmiştir.

Beta (B.1.351): İlk olarak Aralık 2020'de Güney Afrika'da rapor edilmiştir. Genç bireyler arasında daha fazla yayıldığı ve ciddi hastalık yaptığı gözlenmiştir.

Gamma (P.1): İlk olarak Ocak 2021'in başlarında Japonya'da Brezilya'dan gelen yolcularda bildirilmiştir. Daha sonra ABD de dahil olmak üzere diğer ülkelerde görülmesine karşın, yaygınlığı kısa sürmüştür. S proteinin N501Y, E484K ve K417T gibi reseptör bağlama bölgelerinde mutasyonlara gelişmiştir. Bu mutasyonlar bulaştırıcılığı ve doğal antikor yanıtını olumsuz etkilemektedir (66).

Delta (B.1.617.2): İlk olarak 2020 yılı Ekim ayında Hindistan'da rapor edilmiştir. Alfa varyantına göre bulaşıcı özelliği yüksek olması nedeniyle dünya genelinde yaygın varyant haline gelmiştir. Birleşik Krallık 'da Delta varyantının sekonder atak hızı %13 saptanırken, Alfa varyantının %9,0 olarak saptanmıştır (67).

Omicron (B.1.1.529): İlk olarak Kasım 2021'de Güney Afrika'da rapor edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Omicron varyantının, Delta dahil olmak üzere COVID-19'un diğer varyantlarına kıyasla daha bulaşıcı veyadaha şiddetli hastalığa neden olduğuna dair net bir kanıt olmadığını açıklamıştır. Ön çalışmalar Omicron 'un orijinal virustan 10 kat, Delta'dan ise yaklaşık iki kat daha yüksek bulaşıcı olabileceğini belirtmiştir (68). Meo ve ark. (69) Omicron varyantının değerlendirdiği çalışmada, hastaların çoğunlukla hafif semptomlara sahip olduğu bildirilmiştir.

2.2.6. Tanısal Yöntemler

2.2.6.1. Moleküler ve Serolojik Testler

COVID-19 tanısında nükleik asit amplifikasyon testleri, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR]) yöntemi kullanılarak yapılan ve en sık tercih edilen testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir ancak yanlış negatiflik oranı %5 ile %40 arasında değişmektedir. Testin negatif sonuçlanması hastalığı ekarte ettirmemektedir. İlk test negatif ise ve klinik şüphe devam ediyorsa ikinci bir test yapılması önerilmektedir. RT-PCR testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsa da klinik pratikte numunenin yeterliliği, türü ve numune alındığında enfeksiyon evresi testin duyarlılığını etkilemektedir. Rutin uygulamada nazofarengeal (NF) veya orofarengeal (OF) sürüntü örneği kullanılır. COVID-19 pnömonisinde balgam, endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri de kullanılır. Viral yük alt solunum yolunda üst solunum yoluna göre dahayüksektir (70).

SARS-CoV2'nincoğrafik bölgelere hızlı yayılmasına tespit edilememiş enfekte ve hafif semptomatik veya asemptomatik bireylerin önemli payı olduğu düşünülmektedir (71). RT-PCR testi, bu tip hastaları saptayarak hem toplumda hem de hastanın tıbbi bakım aldığı çevrede bulaştırıcılığı engellemek için önemlidir.

Nazofaringeal (NP) sürüntü numunelerindeki viral yükün semptomların başladığı dönemde en yüksek düzeye ulaştığını ve semptomların başlamasından yaklaşık 2 veya 3 hafta sonra genellikle tespit edilemediği görülmüştür (72, 73). Ayrıca semptomatik hastalar ile asemptomatik hastaların solunum örneklerindeki viral yükün benzer olduğunu gösterilmiştir (74, 75).

COVID-19 enfeksiyonunu daha önce geçirmiş ya da üç haftadan fazla süredir semptomları olan hastaların tanısında serolojik yöntemler tercih edilir. SARS-CoV-2 diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon verebilir bu nedenle serolojik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri çok değişkendir. Antikor testleri, virusu doğrudan tespit etmekten ziyade SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtını ölçer. Koronavirüslerin yapısal S ve N proteinleri serolojik testlerde kullanılan antijenik yapılardır (76, 77).

Hastalarda semptom başlangıcından sonra serolojik testin pozitifleşme zamanını değerlendiren 173 hastanın dahil bir çalışmada, IgM 12 günde ve IgG 14 günde pozitif saptanmıştır. Hastalığın 15. günde IgM ve IgG sırasıyla %94 ve %80 oranında pozitifleşmiştir. Bu nedenle serolojik yöntemler akut hastalık tanısında, antikor cevabının geç gelişmesi nedeniyle önerilmemektedir (78).

Hızlı antijen testlerinin duyarlılıkları viral yük arttıkça artmaktadır. Bu nedenle semptomların başlamasından sonraki ilk hafta içerisinde yapılmalıdır. Hızlı antijen testleri virusun N proteini kullanılır ve diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon gösterebilir. Hızlı antijen testleri viral yük miktarıyla orantılı olması nedeniyle duyarlılığı düşük testlerdir.

Biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarlarda yapılan virus izolasyonu tanı amacıyla değil yeni tanı metotlarının geliştirilmesi, patogenezi aydınlatmak, aşılardan etkinliğini araştırmak için yapılmaktadır.

2.2.6.2. Radyolojik Bulgular

COVID-19 pnömonisinin tanısında, kolay ulaşılabilir ve maliyetinin düşük olması nedeniyle akciğer grafisi ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Göğüs radyografileri erken safhada ya da hafif semptomu olan hastalarda normal olabilir. Normal akciğer grafisi COVID19 pnömonisinin olmadığını göstermez bu nedenle kliniği uyumlu hastalar bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmelidir. Hong Kong'da yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların % 20'sinde göğüs radyografisinde anormallik görülmemiştir. Semptom başlangıcından 10 ile 12 gün sonra, bilateral, periferik ve akciğer alt lobda konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri en yaygın görülen radyografi bulguları olarak bildirilmiştir (79).

COVID-19’da başlıca BT bulguları viral pnömoni ile uyumlu olan konsolidasyon ve buzlu cam opasitesidir. Çin’de 4410 hastanın dahil edildiği sistematik bir derlemede buzlu cam opasiteleri, izole (%50,2) veya konsolidasyonla birlikte (%44,2) en sık görülen lezyonlar olduğu saptanmıştır. Buzlu cam opasiteleri yaygın olarak bilateral, periferik ve alt lob posteriorda görülmüştür. Diğer önemli yardımcı bulgular pulmoner vasküler genişleme (%64; 353/550), intralobüler septal kalınlaşma (%60; 310/2053), komşu plevral kalınlaşma (%41,7; 213/511), hava bronkogramları (%41,2) olarak belirtilmiştir. Septal kalınlaşma, bronşektazi, plevral kalınlaşma ve subplevral tutulum ise hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan bulgulardır (80).

Çok merkezli bir uzlaşma bildirisinde tanı amaçlı BT ve RT-PCR testi içinsırasıyla %94 ve %89 duyarlılık saptanmıştır (81). Bununla birlikte, bazı çalışmalar RT-PCR pozitif olan hastaların %50’sinin semptom başlangıcından ikinci güne kadarnormal BT’ye sahip olabileceğini belirtmiştir (82).

Kuzey Amerika Radyoloji Derneği, toraks BT bulgularını COVID-19 pnömonisi için tipik, belirsiz veya atipik olarak kategorize etmiş ve Tablo 3’de gösterilen sınıflandırma önerisinde bulunmuştur.

Tablo 3: Toraks BT bulgularının COVID-19 pnömonisi için tipik, belirsiz veya atipik olarak sınıflandırılması (83)

COVID-19 pnömoni görüntüleme sınıflandırması	Açıklama	BT bulguları	Önerilen raporlama dili
Tipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için daha fazla özgüllüğe sahip yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri	Periferik, bilateral, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam dansite artışları Konsolidasyon veya görünür intralobüler çizgiler (kaldırım taşı) olan veya olmayan yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu	COVID-19 pnömonisinin yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. İlaç toksisitesi, bağ dokusu hastalığı veya influenza pnömonisi gibi diğer durumlar benzer bir görüntüye neden olabilir."

		cam alanları Ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (Hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)	
Belirsiz görünüm	COVID-19 pnömonisinin spesifik olmayan görüntüleme özellikleri	Tipik özelliklerin olmaması ve aşağıdakilerin varlığı Spesifik dağılım paterni göstermeyen çok odaklı, yaygın, perihiler veya tek tarafli BCO Yuvarlak şekilde olmayan ve periferol olmayan az sayıda çok küçük BCO	Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ancak spesifik değildir. Diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda da görülebilir.
Atipik görünüm	COVID-19 pnömonisinin nadir görülen veya daha önce bildirilmeyen görüntüleme özellikleri	Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması BCO olmadan izole lober veya segmental konsolidasyon Ayrı küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) Akciğer kavitasyonu Plevral efüzyonla beraber düzgün interlobüler septal kalınlaşma olması	Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisi için atipik veya nadiren rapor edilmiştir. Alternatif tanılar düşünölmelidir.
Pnömoni için negatif	Pnömoni bulgusu yok	Pnömoniyi düşündürecek BT görüntüsü olmaması	Pnömoniyi gösteren BT bulgusu yoktur. (COVID- 19'un erken evrelerinde BT'nin negatif olabileceği bilinmelidir)"

BCO: buzlu cam odakları

2.2.6.3. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 tanılı hastalarda lenfopeni, aminotransaminaz, laktat dehidrojenaz yüksekliği sık görülür. Bazı vakalarda lökositöz görülmesine rağmen lenfopeni daha yaygındır. Ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar göstergelerde ve pıhtılaşma parametrelerinde bozulma sıklıkla bildirilmiştir (84). Özellikle D-dimer seviyesinde yükselme ve derin lenfopeninin olması, kliniğin kötüleşmesine veya ölüme ilişkilendirilmiştir (58). Başvuru sırasında, serum prokalsitonin seviyesi genellikle normaldir ancak özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı prokalsitonin düzeyinin yükseldiği görülmüştür. Hastalığın iyileşme döneminde ise hastalarda IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeyinde azalma ve T lenfosit sayısında artış saptanmıştır (58, 60).

Çin'de 16.526 hastayla yapılan doksan çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde en sık laboratuvar anormallikleri; serum ferritin (%74.2), C-reaktif protein (%73.3), LDH (%41,6) yüksekliği, lenfopeni (%46,5), olarak bildirilmiştir (85). Hücresel hasarın önemli bir göstergesi olan LDH, özellikle akciğer hasarına bağlı olarak yükselmektedir (60).

COVID-19 pnömonisinde laboratuvar parametreler genellikle spesifik değildir fakat hastalığın prognozunu belirlemede katkı sağlar. Laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri ile birlikte değerlendirildiğinde tanı koymada yardımcı olmaktadır.

2.2.7. Tedavi

Pandeminin ilk zamanlarından beri çeşitli tedavi yöntemleri denenmiştir. Hatta bazıları için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Acil Kullanım İzni verilmiştir. Günümüzde kesin bir tedavi henüz geliştirilememiştir. Seçilecek tedavi, semptomların başlangıç gününe göre hastalığın hangi fazda olduğu belirlenerek başlanmalıdır. Hastalarda öncelikle hastalığın şiddeti değerlendirilmeli ve tedavi-izlem kararı buna göre planlanmalıdır. COVID-19 tanısı alan çoğu hastada klinik hafif seyirlidir ve özellikle aşıli bireylere ayaktan tedavi önerilebilmektedir. Şiddetli hastalık için risk faktörü olan, oksijen ihtiyacı olan veya kliniği ağır seyreden hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

2.2.7.1. Antiviral Tedavi

Antiviral tedavi hücreye tutunma, füzyon, ACE2 ve hücre yüzeyi ilişkili transmembran serin proteaz 2 (TMPP2) reseptörleri ile hücreye giriş yollarını engeller. Ayrıca 3-kemotripsin benzeri proteaz ve RNA-bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu da yapar. Anti-viral tedavilerin COVID-19'un erken döneminde, yani hastalığın henüz hafif-orta semptomlarla seyrettiği evrede etkili olması beklenmektedir (86).

Favipiravir

RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) bağlanarak virusun RNA polimeraz enzimini inhibe eder. Hücre içinde fosforibolizasyon ile aktif forma dönüşen ön ilaçtır. İlk kez 2002 yılında Japonya'da influenza tedavisinde kullanılmıştır (87). Favipiravirin influenza ve Ebola enfeksiyonuna karşı etkinliğinin olması nedeniyle COVID-19 tedavisinde de kullanılmıştır.

Favipiravir ilk gün 1600 mg, ardından günde iki kez 4 gün boyunca 600 mg olarak oral yoldan kullanılır. En sık gözlenen yan etkiler; kan ürik asit ve AST, ALT düzeyinde artış olmakla birlikte karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Gebeler ve emziren hastaların kullanması önerilmemektedir (88).

Japonya'da yürütülen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada şiddetli olmayan COVID-19 pnömonisi ile takipli 156 hastada klinik iyileşme plasebo için 14.7 günken Favipiravir grubunda 11.9 gün olarak açıklanmıştır ($p = 0.0136$) (89).

Çok merkezli, 1231 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada Favipiravir ve plasebo grubunda klinik iyileşmeye kadar geçen ortalama süre sırasıyla 7 gün (%95 güven aralığı [GA] 7-8 gün) ve 7 gün (%95 GA 6-8) olarak saptanmıştır.

Favipiravir tedavisinin semptomların şiddetini veya virus yayılımını azaltmadığı gözlenmiş olup, COVID-19 tedavisinde önerilmemektedir (90).

Remdesivir

Remdesivir, nükleotid adenosin analogu olup RNA bağımlı RNA polimeraza bağlanarak viral replikasyonu engeller. Ebola tedavisinde kullanılmasına rağmen SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde de etkili olduğu gözlenmiştir (91).

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından hastalık şiddetine bakılmaksızın semptomları 5 günü geçmeyen, 12 yaş üzerinde çocuklar ve yetişkinlerde remdesivir kullanımını onaylanmıştır (92).

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, hafif ila orta şiddette kliniğe sahip 562 hastaya, semptomların başlamasından sonraki yedi gün içinde üç günlük IV remdesivir tedavisi verilmiştir. Her iki çalışma grubunda 28. günde, ölüm gözlenmemiş olup remdesivir tedavisi alan hasta grubunda hastaneye yatış oranının plaseboya kıyasla %87 daha düşük olduğu saptanmıştır. (HR, 0.28; %95 GA 0.10-0.75) (93).

Remdesivirin en sık yan etkisi bulantı, transaminaz seviyelerinde yükselme, protrombin zamanında uzama ve bradikardi olarak bildirilmiştir (94).

Molnupiravir

SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden nükleozit analogudur. Molnupiravir günde 2 kez 800 mg/gün 5 gün olarak önerilir. Hastalarda semptomlarının başlamasından sonraki beş gün içinde tedaviye başlanması önerilmektedir (95).

Semptomları üç gündür başlamış olan, ayaktan takip edilen ve aşısız 1433 yetişkinin dahil olduğu randomize kontrollü bir çalışmada hastaneye yatış oranları molnupiravir grubunda %9,7 iken plasebo grubunda %30 olarak gözlenmiştir (96).

Molnupiravirin en sık görülen yan etkisi baş ağrısı, mide bulantısı ve ishaldir. Gebelerde kullanımı önerilmez ve molnupiravir tedavisi bitiminden sonraki üç ay içinde gebe kalınmamalıdır. Tedavi sırasında emzirmeye ara verilmeli, molnupiravirin son dozundan 4 gün sonra emzirmeye başlanmalıdır (95).

Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir/ritonavir, insan immün yetmezlik virusunun tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörüdür. MERS-CoV enfeksiyonunda interferon-beta (IFN beta) ile kombinasyon tedavisinin faydalı olmasından dolayı COVID-19 hastalarında araştırılan antiviral ilaçtır.

İngiltere’de 199 hasta ile yapılan bir çalışmada, lopinavir/ritonavir alan grup ile kontrol grubu arasındaki klinik iyileşme veya mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır

(97). Benzer şekilde RECOVERY çalışmasında da lopinavir-ritonavir tedavisinin faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır (98).

Ritonavirle Güçlendirilmiş Nirmatrelvir (Pakslovid)

Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli enzim olan SARS-CoV-2-3CL proteazın aktivitesini bloke ederek etki gösterir. Ritonavir ile kombinasyonu vücutta daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlar.

Paxlovid 12 yaş üzerinde çocuklar ve yetişkinlerde maksimum 5 gün günde iki kez üç tablet olarak önerilmektedir. Semptomların başlamasından sonra en kısa sürede mümkünse 5 gün içinde başlanmalıdır. Nirmatrelvir sitokrom p450 (CYP) 3A4 inhibitörüdür ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır (99).

Amerika'da yaklaşık 44 000 hastayla yapılmış bir çalışmada hastaların %28,1'ine Nirmatrelvir artı ritonavir %71,9'una plasebo tedavisi uygulanmıştır. 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 saptanmıştır (100).

2.2.7.2. İmmunmodülatör tedaviler

İnterlökin-1 inhibitörleri

Koronaviruslar, IL-1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerin salınımını artırır. Anakinra SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hiperinflamasyonu azaltan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir.

Fransa'da yapılmış bir çalışma anakinra tedavisinin , hem yoğun bakım ünitesine kabulü hem de invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (101). Benzer şekilde Cavalli ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir analizde, 29 hasta yüksek doz anakinra (günde iki kez 5 mg/kg/IV) ile tedavi edilmiş. Sağkalım anakinra tedavisi alan grupta %72 iken diğer grupta %50 olarak gözlenmiştir (p=0.15) (102).

Anakinra ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar nadir olarak bildirilmiştir (103).

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 belirtilmiştir.

İnterlökin-6 inhibitörleri

Tosilizumab (TCZ), otoimmün romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan IL-6 reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal antikordur.COVID-19'un tedavisinde endikasyon dışı ilaç olarak kullanılmaktadır (104).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda, plazma sitokin seviyeleri artış göstermektedir. Özellikle IL-6, daha ciddi COVID-19 vakalarında veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda yükselir. İnterlökin 6 (IL-6) seviyesinin artışı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (105).

TCZ tedavisi uygulanan şiddetli kliniğe sahip COVID-19 hastalarında mortalitede azalma gözlenmiştir. COVID-19 ile takipli 10.000'den fazla hastayı kapsayan 27 randomize çalışmanın meta-analizinde tosilizumab alan hastalarda mortalite plasebo grubuna göre daha düşük saptanmıştır (106).Yine tosilizumabın etkinliğini araştıran sistematik başka bir incelemede TCZ tedavisinin hastalardataburcu olma süresinive entübasyon oranını azalttığı gözlenmiştir (107).

Bu çalışmaların aksine, CRP, D-dimer, ferritin ve LDH düzeyleri yüksek, şiddetli COVID-19 kliniğine sahip 243 hastayı kapsayan çift kör, randomize bir çalışmada tek doz tosilizumab verilen hastalarda plasebo grubuna kıyasla entübasyon veya ölüm oranında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (% 10,6'ya karşı %12,5). Ayrıca tosilizumab tedavisinin hastalığın seyrine olumlu etkisi gösterilememiştir (108).

Tosilizumab tedavisine hastalığın erken evresinde başlanması, virus hala çoğalırken adaptif bağışıklık yanıtı azaltacağı için sakıncalı olabilir. Aksine, çok geç dönemde başlanması ise hiperenflamasyona bağlı hücresel hasarın gelişimini engelleyememektedir.Huang ve ark. (60) doğru zamanın semptomların başlamasından sonraki 5- 8.günarasında olabileceğini söylemekle birlikte bu dönemi saptamak her zaman mümkün olamamaktadır.

2.2.7.3. Kortikosteroidler

Hiper enflamatuvar fazda yaygın olarak kullanılan tedavi yaklaşımlarından biri deksametazondur. Kortikosteroidler, immün sistemi baskılamaları nedeniyle romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır (109).

En sık kullanılan glukokortikoid, kısa bir yarı ömre sahip olan prednizondur. Steroidler; hiperglisemiye, sekonder bakteriyel enfeksiyonlara, oral kandida enfeksiyonuna, mukormikoza, aspergilloza, Hepatit B reaktivasyonuna ve gastrointestinal sistem kanamasına sebep olabilir.

Glukokortikoidler, literatürdeki pek çok çalışmanın sonucunda oksijen ihtiyacı olan hastalar için önerilmektedir (110-112). COVID-19 tanılı yaklaşık 4000 hastayla yapılmış bir çalışmada invaziv mekanik ventilasyon veya nazal oksijen ihtiyacı olan hastalarda 28 günlük mortalitenin steroid tedavisi alan hasta grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (%22'ye karşı %25) (113).

COVID-19 ile takipli hipoksemisi olan hastalarda günlük önerilen doz (6 mg) ile daha yüksek (12 mg) deksametazon dozunu karşılaştırmak için COVID STEROID 2 çalışması yapılmıştır. Buna göre 12 mg deksametazon alan hastalarda tedavinin 28.gününde daha az mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur (%94'e karşı %63,9) (114).

Tedaviye başlama zamanı çok önemlidir. Erken başlanan tedavi immün sistem cevabını azaltarak viral replikasyona katkı sağlayabilir (109).

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

2.2.7.4. JanusKinaz (JAK) inhibitörleri

Janus Kinazlar (JAK) hücre yüzeyi reseptörleri aracılığıyla sitokinler ve büyüme faktörlerinden gelen hücre dışı sinyallerin iletilmesini sağlayan transmembran proteinlerdir. JAK inhibitörlerinin, COVID-19 ile ilişkili immünolojik ve inflamatuvar anormal yanıtları inhibe edebileceği düşünülmektedir.

Baricitinib, Tofacitinib ve Ruxolitinib COVID-19 tedavisinde araştırılan JAK inhibitörleridir. Tofacitinib tedavisini değerlendirilen randomize kontrollü bir çalışmada hastalarda invaziv ventilasyon gereksiniminin veya mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (115). COVID-19 ile takipli 1525 hastayı içeren kontrollü, randomize başka bir çalışmada standart tedaviye baricitinib eklenmiş. Plasebo grubuna kıyasla baricitinib tedavisi alan hastalarda, tedavinin 28.gününde mortalitede azalma saptanmıştır (%8.1'e karşı %13.1) (116).

2.2.7. 5. Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör inhibitörü

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), monositler, makrofajlar ve nötrofillerin çoğalmasını ve buna bağlı kontrolsüz sitokin üretimini arttırmaları.

Solunum sıkıntısı gelişen COVID-19 hastalarının bronkoalveolar lavajında granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle GM-CSF veya GM-CSFR blokajının, COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası ve MAS'ı engelleyerek COVID-19 tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda çalışmalar sürmektedir (117).

2.2.7.6. COVID-19 monoklonal antikorlar

SARS-CoV-2'de monoklonal antikorlarının hedefi Spike proteindir. Monoklonal antikorlar (mAb), virusa bağlanan ve virusu nötralize edebilen yeni antiviral ilaçlardır. Bu tedavinin etkinliği, dolaşımdaki varyanta bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Pandeminin başından beri çeşitli SARS-CoV-2 varyantları görülmüştür bu sebeple mAb'ların tek başlarına değil ikili kombinasyonlar halinde kullanılması önerilmektedir. Monoklonal antikorlar hafif ila orta şiddette kliniğe sahip (oksijen tedavisi gereksinimi olmayan) hastalarda önerilir (118).

Hastalığın 7-10 gününde olan ve şiddetli hastalık için risk faktörü bulunan COVID-19 hastalarında İV yoldan uygulanan bamlavinimab/etesevimab, kasirivimab/imdevimab, sotrovimab, regdenvimab isimli SARS-CoV2'ye özgü monoklonal antikörlerin ölüm ve hastane yatışını %70-85 azalttığı gösterilmiştir (119, 120).

Omicron varyantının yayılmasından önce, Faz 3 BLAZE-1 çalışması, ağır hastalık için risk altında olan hafif ila orta şiddette COVID-19 hastalarında bamlanivimab ve etesevimab'ın klinik yararını açıklamıştır. Monoklonal antikörlerin en önemli dezavantajları genellikle İV uygulanması ve fiyatlarının çok yüksek olmasıdır.

2.2.7.7. Konvalesan plazma

Konvalesan plazma yöntemi; bir enfeksiyon etkeni ile enfekte olup iyileşen hastaların etkene geliştirdiği antikörlerin aferez ile alınarak enfekte hastaya verilmesidir .Yaklaşık 11 bin hastanın dahil edildiği bir meta-analizde ;konvalesan 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) üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. (121) Bu konuda yapılan başka bir çalışmada konvalesan plazma ile tedavi edilen hastalar arasında şiddetli hastalığa ilerleme veya 28. gün mortalite açısından hiçbir fark bulamamıştır (122).

Sonuç olarak COVID-19'un erken döneminde dahi yüksek antikor titresi içeren plazma tedavisinin etkili olmadığı anlaşılmıştır.

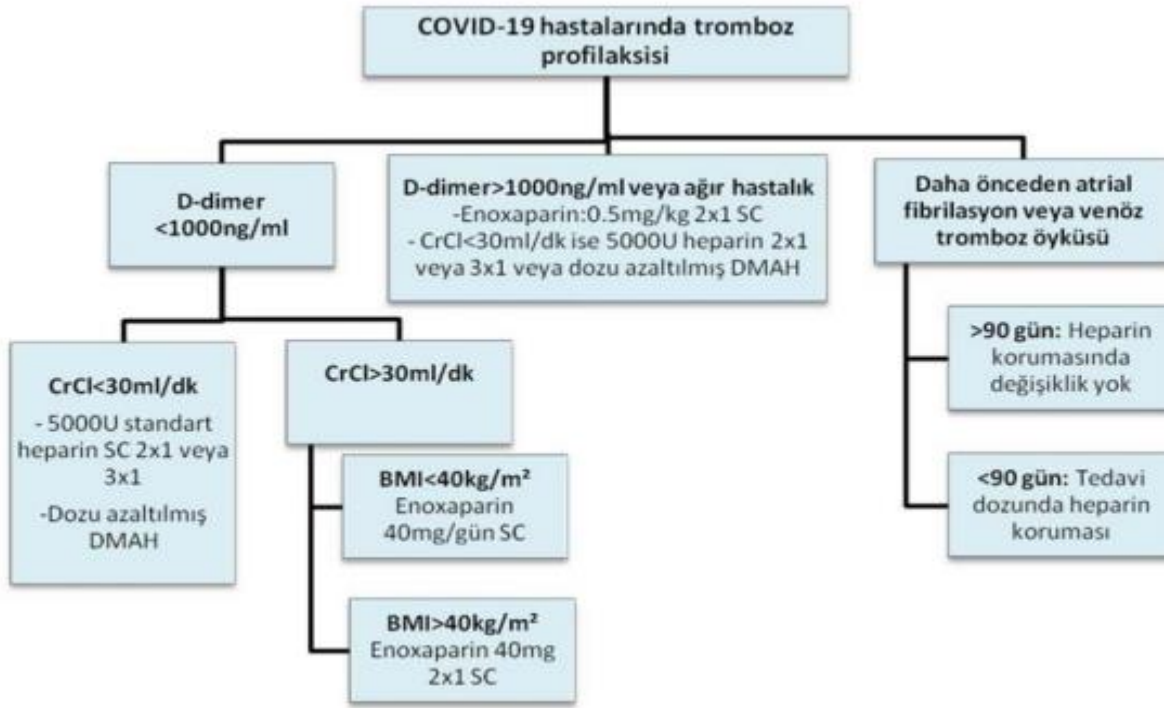
2.2.7.8. Antikoagülan Tedavi

COVID-19'da hiperkoagülopatinin mekanizması tam olarak anlaşılamamış fakat Virchow triadı olarak bilinen endotel hasarı, staz ve hiperkoagülopati sorumlu tutulmuştur. Orta -ağır COVID-19 tanılı hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi venöz tromboembolizm (VTE) görülme sıklığı artmıştır. 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 gösterilmiştir (123).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen aşırı inflamasyon ve hipoksi hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara yatkınlık oluşturur. Derin ven trombozu (DVT),

iskemik inme, pulmoner emboli (PE) ve miyokard enfarktüsü bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir (124).

Bu nedenle hastanede yatırılarak takip edilen hastalara kontrendikasyon oluşturan bir durum yoksa venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi başlanmalıdır. Şekil 4’de tedavi protokolü görülmektedir.



Şekil 4. COVID-19 hastalarında tromboz profilaksisi (125)

2.2.8. Tedavi protokolleri

COVID-19 hastalarının klinik olarak sınıflandırılması:

Asemptomatik enfeksiyon; COVID-19 ile uyumlu semptomları olmayan ancak SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan kişilerdir, **hafif hastalık** ise ateş, öksürük, halsizlik, baş ağrısı, mide bulantısı, kas ağrısı, ishal, koku ve/veya tat kaybı gibi semptomları olan fakat nefes darlığı veya anormal radyolojik görüntülemesi olmayan kişilerdir.

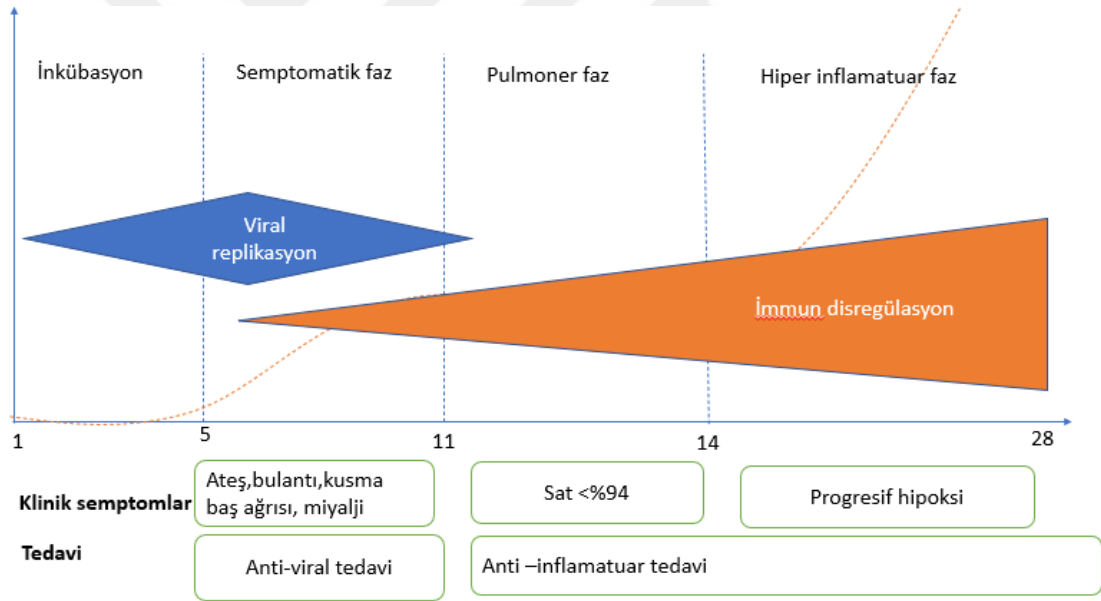
Orta derecede hastalık; pnömoni klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO₂) ≥ %94 olan kişileri **şiddetli hastalık** ise

SpO₂ ≤ %94 olması ek olarak arteriyel oksijen parsiyel basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) <300, takipnesi veya akciğer infiltrasyonu >%50 olan kişilerdir.

Kritik hastalıkta ise akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu görülmektedir (64).

COVID-19 hastalarında bakteriyel süper enfeksiyon olmadığı sürece rutin olarak ampirik antibiyotik tedavisi önerilmez. Fakat COVID-19 pnömonisi ile bakteriyel pnömoniye klinik özelliklerinden ayırt etmek zor olduğundan, klinik şüphe varsa hastalar toplum kökenli pnömoni gibi tedavi edilebilir (2).

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



Şekil 5: COVID-19 hastalarında faza göre tedavi önerileri (126)

Erken enfeksiyon (faz I)

Faz I döneminde nefes darlığı olmaksızın öksürük, halsizlik, baş ağrısı semptomları vardır. Bu aşamada virus, üst solunum yollarında, özellikle burun boşluğunda çoğalmaktadır. Bu dönemde amaç, bağışıklık sistemini güçlendirmek ve semptomatik tedavi vermektir. Semptomatik tedavi, baş ağrısı, ateş ve miyalji semptomlarını hafifletmek için analjezik ve antipiretik ajanlardır (127).

Pulmoner faz (faz II)

Hastalık seyrinde pnömoninin geliştiği fazdır. Bu aşamada amaç viral giriş veya replikasyonu engellemektir. Bu dönemde antiviral ilaçlar ve monoklonal antikorlar kullanılır. Monoklonal antikorlar, hafif ila orta şiddette COVID-19 ile enfekte yetişkinlerde ve ya şiddetli hastalık için risk faktörü olan hastalarda kullanılır (128).

Hiperinflatuar (faz III)

Hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve çoklu organ yetmezliğinin geliştiği hiperinflamasyon fazıdır. Bu aşamada tedavi ile bağışıklık yanıtını baskılamak amaçlanır. Dekametazon, monoklonal antikorlar, tocilizumab gibi diğer immün modülatör ajanlar bu evrede kullanılır (126).

2.2.9. Koruyucu önlemler

Korucuyu önlemler öncelikle el yıkama, el yıkamanın mümkün olmadığı durumlarda en az %60 alkol içeren el dezenfektanı kullanma, öksürme ve yahaşırma esnasında ağız ve burnun kapatılmasıdır (129). Pek çok yazar, kaynak kontrolü sağlamak ve toplu ortamda bulaştırıcılığı azaltmak için maske kullanılmasını önermektedir (130, 131). Kapalı mekanların yeterli havalandırılması ve portatif yüksek verimli partikül hava (HEPA) filtreleme sisteminin kullanılması da gerekmektedir (132).

Dünyanın birçok yerinde okul, zorunlu olmayan iş yerlerinin kapatılması, seyahat kısıtlanması, hasta kişiyle temas takibi ve karantina gibi önlemler alınmış, buna bağlı olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansında azalma görülmüştür (133, 134).

Ayrıca pandemiyi kontrol altına almak için aşı politikasının önemi vurgulanmaktadır. Tüm dünyada onay verilmiş aşular ile aşılama çalışmaları devam etmektedir (135).

2.2.10. Aşılar

SARS-CoV-2'nin bulaşını önlemek veya bulaş oranını azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması çok önemlidir. Öte yandan pandemiyi kontrol altına almanın diğer önemli yolu aşı uygulamasıdır.

COVID-19 aşıları, ağır hastalık ve ölüm başta olmak üzere COVID-19 hastalığını önlemede etkilidir ve hastalığın yayılma riskini azaltmaktadır. Özellikle aşılanmış kişiler COVID-19 'u daha hafiftir geçirmektedir ve bu kişilerin genellikle hastaneye yatışı gerekmemektedir (135).

Aşıların SARS-CoV-2'nin tüm varyantlarına karşı etkinliğin aynı olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. COVID-19 aşılarının koruyuculuğunun ne kadar süre olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Çalışmaları devam eden COVID-19 aşıları inaktive edilmiş virus, nükleik asit (RNA, DNA), viral vektör, protein alt birimi, virus benzeri partikül (VLP) ve zayıflatılmış canlı virus aşılarını içerir (136).

Pfizer/BionTech (BNT162b2): Bir mRNA aşısıdır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 16 yaş ve üzeri kişiler için onaylamıştır. Altı ay ile on beş yaş arasındaki hastalar için acil kullanım izni vardır. Hastalara 3-8 hafta arayla iki doz aşılama önerilir. İlk aşılamadan 5 ay sonra rapel önerilir (137). 2020 yılında 152 merkezde yapılan bir çalışmada 3 hafta arayla iki doz uygulanan BNT162b2 aşısının COVID-19'a karşı %95 etkili olduğu saptandı (138).

Sinovac (CoronaVac): İnaktif virus aşısıdır. Sinovac aşısı canlı SARS-CoV-2 virusunun laboratuvar ortamında üretilip inaktive edilmesiyle üretilmiştir. Türkiye'de 10.216 gönüllü kişilerin katıldığı faz 3 çalışmasında COVID-19'a karşı etkinliği %83,5 olarak saptanmıştır (139).

Moderna (mRNA-1273): Diğer mRNA aşısıdır. 6 ay ila 17 yaş arası çocuklar için acil kullanım izni 18 yaş ve üzeri kişiler için FDA onayı vardır. 4-8 hafta arayla iki doz aşılama, sonrasında yarı dozda rapel önerilir (140).

Johnson / Johnson (Ad26.COV2.S) Amerika Birleşik Devletleri'nde mRNA aşısı tercih etmeyen kişiler için acil kullanım izni olan adenovirus vektör aşısıdır. 2022

yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde NVX-CoV2373 (Novavax) isimli rekombinant protein alt birim aşısı olarak kullanılmaya başlanmıştır.

TURKOVAC (ERUCOV-VAC): İnaktif virus aşısıdır. Aralık 2021'de Acil Kullanım Onayı verilmiştir. Ülkemizde 13 Ocak 2021 tarihinde ilk olarak inaktif aşı olan CoronaVac için acil kullanım onayı verilmiştir (141).

2.3.Obezite

2.3.1. Obezite Tanımı ve Vücut kitle indeksinin hesaplanması

Obezite, enerji alımının enerji harcamasından fazla olmasının sonucudur ve vücut yağ kütlesinin fazlalığı olarak tanımlanır. Vücut kitle indeksi vücut yağ yüzdesi ile koraleder ve hesaplanması kolaydır (142). Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre (m^2) cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır.

Tablo 4: DSÖ'ye göre vücut kitle indeksi (VKİ) sınıflaması (143)

SINIFLAMA	VKİ (kg/m^2)
Düşük kilolu	<18,5
Normal kilolu	18,5–24,9
Fazla kilolu	≥ 25
Aşırı kilolu (Pre-obez)	25–29,9
Obez I	30–34,9
Obez II	35–39,9
Obez III (morbid obez)	≥ 40

2.3.2. Epidemiyoloji

Obezite günümüzde özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdekontrolsüz kentleşme ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak giderek artmaktadır (144).Obezite prevalansı son 30 yılda70'den fazla ülkede yaklaşık iki kat artmıştır.Erkek ve kadın cinsiyet arasında artış oranları benzerdir (10). Obezite tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de yaygınlaşan ve hızla artan başlıca sağlık sorunudur.

Obezite iskemik kalp hastalığı, DM ve hipertansiyon ,inme,kolon , böbrek, endometrium kanseri için belirlenmiş bir risk faktörüdür (145).

Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 farklı bölgesinde yapılan MONICA isimli çalışmada obezite sıklığındason 10 yıl içinde%10-30 arasında bir artış olduğu açıklanmıştır (146).

Gallus ve arkadaşları tarafından yapılan başkabir çalışmada ise obezite yaygınlığı kadınlarda % 11,5, erkeklerde ise % 14,0; VKİ'i , 25'in üstünde olanların oranı kadınlarda % 40,8, erkeklerde ise % 54,5 olarak saptanmıştır (147).

Türkiye'de 1997-1998 yıllarında yapılmış olan TURDEP-I ('Türkiye DM, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de 2014 yılında yapılan TURDEP-II çalışması sonuçlarına göre popülasyonun % 36'sının obez, % 37'sinin ise fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Buna göre obezite kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Bu çalışmaya göre TURDEP-I araştırmasına kıyasla obezite yaklaşık%40 artmıştır (148).

Ülkemizde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017 verilerine göre 15 yaş ve üzeri fazla kilolu birey oranı % 34 (Erkek; %39,9, Kadın; %27,6) ve obezite oranı % 31,5 (Erkek;% 24,6, Kadın; %39,1) olarak saptanmıştır (149).

2.3.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Obezite etiyojisinde beslenme alışkanlıkları, sosyodemografik özellikler, genetik faktörler, yaşam tarzı gibi nedenler bulunmaktadır.

Sosyodemografik faktörler

Obezite için risk faktörü sayılan sosyodemografik faktörler; ileri yaş, evli (medeni durum) olma, düşük sosyoekonomik durum, şehirde ikamet etme, kadın olma sayılabilir (144, 150).

Beslenme alışkanlığı ve yaşam tarzı

Şekerli ve hamurlu gıdalar, alkolsüz içecekler, yağlar yüksek kalorili gıdaların tüketilmesi obezite ve kronik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada

fiziksel hareketsizlik, kısa uyku süresi veya vardiyalı çalışma, stres obezite ile ilişkilendirilmiştir (151).

Genetik faktörler

Genom boyutunda yapılan çalışmalarda, 250'den fazla gen/lokusun obezite ile ilişkili olduğu, özellikle yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili genin (FTO), obezite ve tip 2 DM gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır. Bu genler ile VKI, yağ kitle indeksi yüksekliği ve leptin miktarı arasındaki ilişki vardır (152).

Nöroendokrin Nedenler

Cushing sendromu, hiperinsülinizm, hipotiroidi gibi metabolik bozukluklar ve leptin sentezini uyaran gen mutasyonları obeziteye neden olmaktadır (152).

2.3.4. Obezite tedavisi

Obezite tedavisinin amacı; obezitenin komplikasyonlarını önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Obezite tedavisi, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren uzun vadeli bir süreçtir. Hastaların uyumu tedavi sürecinde en önemli faktördür.

Obezite tedavisinde kalori kısıtlaması tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Günde 500- 750 kcal azaltmakla haftalık 0,5-0,75 kg kayıp sağlanmaktadır. Kalori kısıtlaması yapan, çok sayıda diyet yöntemi bulunmaktadır. Aralıklı enerji kısıtlaması (aralıklı oruç) son zamanlarda popüler olmakla birlikte, reçete edilen diyetler, farklı gıda gruplarındaki değişik oranlara dayanmaktadır. Çalışmalar düşük karbohidratlı/yüksek proteinli, Akdeniz tarzı ve düşük glisemik indekse sahip diyetlerin istenen kalori kaybını sağladığını göstermektedir (153).

Egzersiz, obezite tedavisinde gereklidir. Egzersiz, kilo kaybıyla birlikte yağ dokusunda inflamasyonu azaltarak metabolik düzenleme yapar. Ayrıca düzenli egzersiz yapmak, enerji harcamayı, bazal metabolizmayı hızlandırmayı, iştahı azaltmayı sağlar (154).

Diyet ve egzersizle birlikte tedavide diğer bir seçenek; farmakoterapidir. Özellikle tip 2 DM veya insülin direnci olan obez hastalarda glisemik kontrol sağlayan GLP-1 agonisti Liraglutid ve lipaz inhibitörü Orlistat kullanılmaktadır. Liraglutid ve Semaglutid, insülin glukagon salınımı üzerinde etki eden GLP-1R analogudur. Orlistat bağırsaklardan yağların emilimini azaltır ve yemek sonrası GLP-1'in salgılanmasını artırır. Bupropion-

naltreksonve 5-HT_{2C} reseptör agonisti olanLorkaserin ise iştahı azaltıcı etkiye sahiptir (9).

Cerrahi operasyon, fazla miktarda kilo kaybı sağlayan, ek olarak eşlik eden komorbiditeleri de tedavi eden bir yöntemdir.2013 yılında yayımlanan kılavuza göre 18-60 yaş arasında, BMI>40 kg/m² olan veya BMI>35,5 kg/m² olup eşlik eden hastalığı (tip 2 DM, metabolik hastalıklar, eklem hastalıkları, kardiyopulmoner hastalıklar vb.) olanlarda cerrahi tedavi önerilmektedir. Cerrahi tedavi (mide bağlama, tüp mide, bypass ameliyatı, Roux-en-Y gastrik bypass, vb.) hızlı bir şekilde kilo kaybı sağlayan seçenektir. Fakat bariatrik cerrahinin, komplikasyon riski vardır ve pahalı bir yöntemdir (155).Gen veya mikrobiyom tabanlı beslenme yöntemleri için araştırmalar sürmektedir.

2.3.5. Obezite ile COVID-19 ilişkisi

Obezite hipertansiyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci gibi komorbiditelere neden olmaktadır. Bu durum obez kişilerde COVID-19'un ciddiyetinin ve mortalitenin artmasına katkı sağlar (156). Obezite, ACE2 reseptörlerinin ekspresyonu artırır ve viral rezervuar görevi görmektedir. Özellikle obez kişilerdeki yağ dokusunun fazla olması ACE2 reseptör miktarını artırarak enfeksiyonu şiddetlendirmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde, retrospektif gözlemsel bir kohort çalışması olarak yapılmıştır. Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1 Eylül 2021 ile 1 Nisan 2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatarak takip ve tedavi edilen hastalar geriye dönük incelenmiştir. Çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 30.12.2021, Protokol no:556)

3.2. Çalışma Popülasyonu

Eylül 2021-Nisan 2022 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisine COVID-19 tanısıyla 382 hasta yatışı yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamayan 111 hasta dışlanmış, 271 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu tarih aralığında COVID-19 tanısıyla Kayseri Şehir Hastanesinde 7691 servis, 1610 yoğun bakım ünitesi olmak üzere hasta yatışı yapılmıştır. Hastanemizde Mart 2020-Nisan 2023 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile 85.806 hasta yatışı yapılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hastanın Kayseri Şehir Hastanesinde COVID-19 pnömonisi tanısıyla yatırılarak takip edilmiş olması
2. Nazo-orofarengal sürüntü örneğinde RT-PCR test sonucu pozitif olması
3. 18 yaş ve üstü olması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. COVID-19 RT-PCR negatif olan hastalar
2. Ayaktan takip edilen COVID-19 hastaları
3. Gebe hastalar
4. Hastanede yatış süresi 7 günden az olan hastalar
5. Boy, kilo ve diğer laboratuvar bilgilerine sistem veya kayıtlardan ulaşılamayan hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

COVID-19 tanısı, nazo faringeal sürüntü örneklerinin gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif saptanmasıyla konuldu (60). COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede takibi yapılan hastalarda demografik bilgiler, risk faktörleri ve eşlik eden komorbid hastalıklar başvuru semptomları, radyolojik bulgular, yatış süreleri, aldıkları antiinflamatuar ajanlar, aldıkları oksijen desteği belirlendi. Yatış, 7. ila 10. günlerdeki laboratuvar değerleri (tam kan sayımı, AST, ALT, LDH, CRP, PRC, D-Dimer) kaydedildi. Akciğer tutulumunun derecesi için görsel nicelik sınıflandırılması kullanılarak, tutulum yüzde olarak kaydedildi (157). Çalışmaya dahil edilecek hastalar ek hastalıklar açısından da gruplandırılarak, gruplar kendi arasında karşılaştırıldı. Beden kitle indeksi; vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine oranı (kg/m^2) ile hesaplanarak, 25 ile 29,9 arası fazla kilolu, 30 ile 39,9 arası obez, 40'ın üzerinde morbid obez olarak tanımlanmıştır (143). Hastaların elektronik hasta kayıtlarından, tanı anındaki boy ve kilosu öğrenilmiştir. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, mortalite gelişip gelişmemesi ve hastanede yatış süresi ile yapılmıştır. Hastaların başvuru ile tedavinin 7.veya10.gününde saptanan laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların başvuru sırasında aşı durumları belirtilmiştir. Obez olan ve olmayan hastalar arasında tüm bu veriler ile karşılaştırma yapılmıştır.

Tam doz aşı;Sinovac 3 doz ve/veya Biontech 2 doz ile Sinovac 1 doz ve/veya Sinovac 2 doz ileBiontech 1 doz olarak kabul edildi. Aşı sayısı bu kriterleri karşılamayanlar eksik doz aşılınmış olarak belirlendi.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü, % 95 güven düzeyi, % 5 hata payı ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezitenin dünya genelindeki prevalansının % 13 oranında bildirildiği verisine dayanarak, tek bir nüfus oranını tahmin etmek için Stat Calc (EPI INFO 7.2.3.1) programı kullanılarak belirlenmiştir (158). Bu varsayımlarla, elde edilen örneklem büyüklüğü 174 olarak bulunmuş ve minimum örneklem büyüklüğü % 10 eksik veri oranı dikkate alınarak 191 olarak tespit edilmiştir.

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±standart sapma şeklinde gösterilirken, gruplar arası anlamlılıklar Student 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.

Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında varyans analizi (ANOVA) normal dağılım göstermeyen gruplarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 271 hastanın 126'sı (%46,49) erkek, 145'i (%53,51) kadındı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63,78 (en az 27- en çok 93) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların VKİ (kg/m²) değerleri ortalaması 28,96 (en az 19,5-en çok 42,6) olarak saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların yaş ve VKİ ortalaması

	Ortalama (En az – en çok)	% 25-75
VKİ (kg/m²)	28,96 (19,5-42,6)	(24,9-31,9)
Yaş /yıl (Median (IQR))	63,78 (27-93)	(56-75)

Hastalar VKİ'lerine göre gruplandırıldı. Kategorik olarak incelendiğinde 61'i (%22,51) obez olmayan, 92'si (%33,95) fazla kilolu, 118'i (%43,54) obez olarak saptanmıştır.

Hastaların başvuru semptomları sırasıyla; halsizlik %98,8 (268/271), öksürük %61,25 (166/271), ateş %59,04 (160/271), solunum sıkıntısı %53,13 (144/271), miyalji %44,6 (121/271), ishal %19,9 (54/271), tat ve koku kaybı %12,9 (35/271) olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların semptom dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayetleri

	Oran %
Halsizlik	98.89
Öksürük	61.25
Ateş	59.04
Solunum sıkıntısı	53.13
Miyalji	44,6
İshal	19,9
Tat ve koku kaybı	12,9

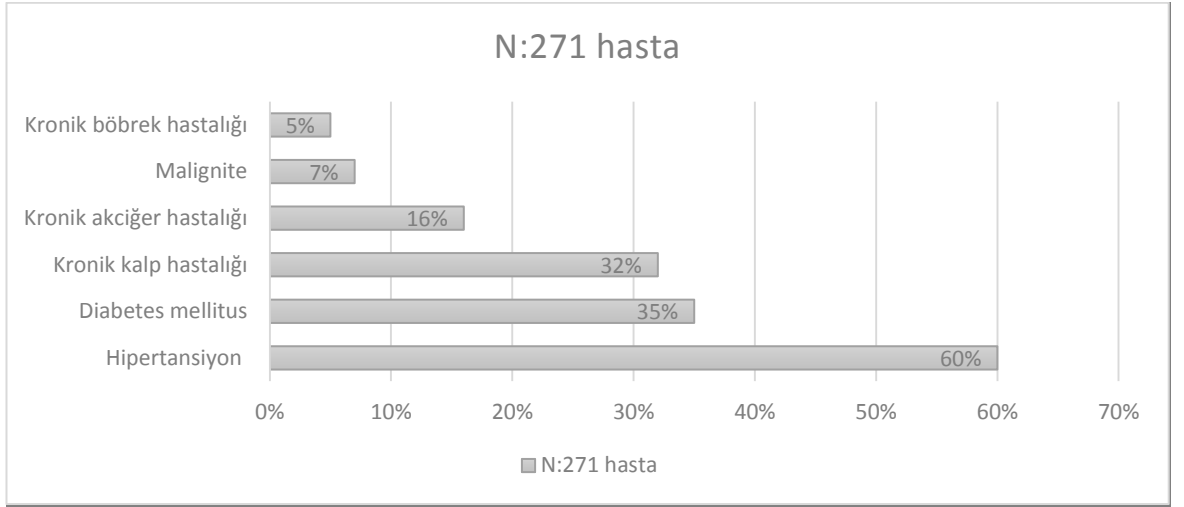
Hastaların hastane yatış süresi ortancası 10 (7-13) gün, yoğun bakım yatış süre ortancası 7 (4-10) olarak saptanmıştır. Hastaların 52'si (%19) kaybedilirken 219'u (%81) şifa ile taburcu edildi. Tomografide akciğer tutulum yüzde ortalaması $27,9\pm 20,25$ (ortanca 20) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya alınan hastaların yatış süreleri ve akciğer tutulum oranı

	Ortalama	Ortanca	IQR
Hastane yatış günü mean±sd	11,21±5,85	10,00	(7-13)
Yoğun bakım yatış günü mean±sd	7,74±4,22	7,00	(4-10)
Akciğer tutulum oranı	27,93±20,25	20,00	(10-40)

SD: Standart deviasyon

Altta yatan kronik hastalıklar irdelendiğinde; hipertansiyon %60,9 (165/271), DM%35,4 (96/271), koroner arter hastalığı %32,2 (87/271), kronik akciğer hastalığı %16,2 (44/271), malignite %7,01 (19/271; 12'sinde solid 7'sinde hematolojik malignite), kronik böbrek yetmezliği %6,65 (18/271), serebrovasküler hastalık %6,2 (17/271), romatoid artrit %2,9 (8/271), HCV enfeksiyonu %1,1 (3/271) ve HBV enfeksiyonu %0,7 (2/271) olarak saptandı (Şekil 6).



Şekil 6: Çalışmaya alınan hastalarda saptanan ek hastalıkların sıklığı

Kadın hastaların ortalama VKI ($31,01 \pm 5,72$) erkek hastalara oranla ($27,93 \pm 4,32$) daha yüksek idi ($p < 0,001$). Erkek hastalarda ferritin 574 ($295-838$) $\mu\text{g/L}$, fibrinojen $5,440$ ($4,490-6,460$) mg/dL , CRP $81,05$ ($38,6-145$) mg/L , PCT $0,16$ ($0,09-0,32$) μL ortancasıkadın hastaların ferritin 288 ($110-467,5$) $\mu\text{g/L}$, fibrinojen $4,790$ ($4,040-5,910$) mg/dL , CRP $51,5$ ($21-99$) mg/L , PCT $0,09$ ($0,06-0,18$) μL ortanca değerindendaha yüksek idi ($p < 0,001$). Erkek hastaların akciğer tomografisinde COVID-19'a bağlı tutulum oranları ($\%30,12 \pm 21,32$) kadın hastaların tutulum oranlarından ($\%26,03 \pm 19,14$) istatistiksel anlamli olarak daha yüksek idi ($p = 0,029$). Her iki cinsiyet arasında antiinflamatuvar tedavi süresi, dozu ve oksijen desteği açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Cinsiyete göre kişisel özellikler, hastane yatış süreleri ve laboratuvar değişkenleri ile akciğer tutulumu, oksijen tedavisi, ilaç doz ve sürelerinin karşılaştırılması

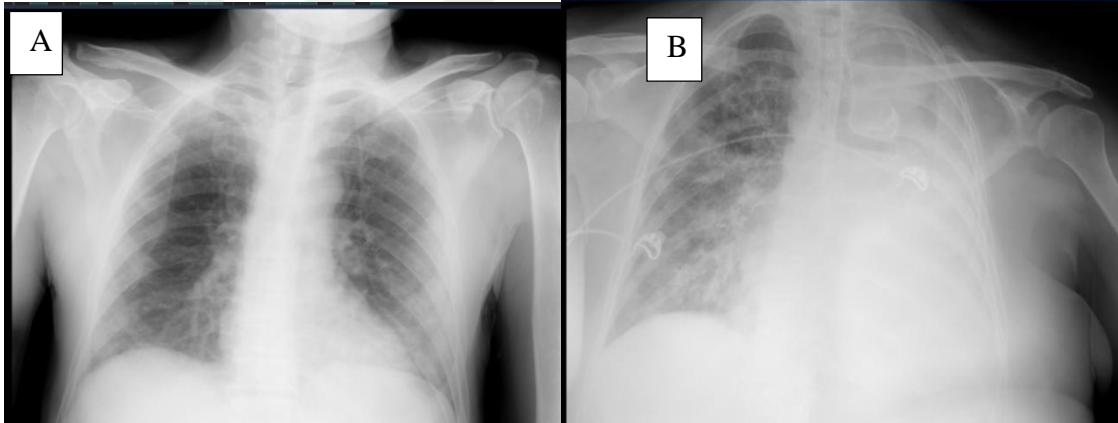
	Erkek hasta grubu n:126	Kadın hasta grubu n:145	P
VKİ (kg/m²)	28±4,3	31,01±5,72	<0,001
Yaş /yıl (mean± SD)	64,1±13,9	65,63±16,43	0,614
Hastane yatış Günü Median (IQR)	10 (7-13)	9 (7-13)	0,300
Yoğun bakım Yatış günü Median (IQR)	7 (5-9)	7 (4-11)	0,106
HbA1c mean±sd	6,8±1,5	7,1±1,4	0,21
Beyaz küre sayısı×10⁹ /µL Median (IQR)	7,29 (5,04-9,53)	6,6 (4,92-8,78)	0,100
Lenfosit sayısı/mm³ Median (IQR)	940 (650-1,310)	1,190 (860-1,500)	0,001
LDH, U/L Median (IQR)	322 (262-366)	312 (238-386)	0,302
Ferritin, µg/L Median (IQR)	574 (295-838)	288 (110-467,5)	<0,001
Fibrinojen, mg/Dl Median (IQR)	5,440 (4,490-6,460)	4,790 (4,040-5,910)	0,001
D-dimer, µg/L Median (IQR)	454,5 (291-755)	505,5 (273-904)	0,646
CRP, mg/L Median (IQR)	81,05 (38,6-145)	51,5 (21-99)	<0,001
PCT, µL Median (IQR)	0,16 (0,09-0,32)	0,09 (0,06-0,18)	<0,001
Tedavinin 7. veya 10. gün laboratuvar değerleri			
Beyaz küre sayısı×10⁹ /µL Median (IQR)	10,85 (8,42-14,54)	10,37 (7,38-13,35)	0,038
Lenfosit sayısı/mm³ Median (IQR)	770 (390-1,340)	985 (555-1,590)	0,002
LDH, U/L Median (IQR)	319 (245-413)	284 (215-373)	0,002
Ferritin, µg/L Median (IQR)	609 (327-988)	260 (100-506)	<0,001
Fibrinojen, mg/dL Median (IQR)	4,010 (3,200-4,930)	3,510 (2,710-4,600)	0,002

D-dimer, µg/L Median (IQR)	849 (396-1,883)	632 (358-1,076)	0,054
CRP, mg/L Median (IQR)	7 (3-20)	4,4 (1,8-15)	0,010
PCT, µL Median (IQR)	0,07 (0,04-0,12)	0,05 (0,04-0,08)	<0,001
Akciğer tutulum yüzdesi Median (IQR)	20 (10-40)	20 (10-40)	0,029
Nebül maske süre	3,2±1,1	3,1±1,01	0,899
Rezervuarlı maske Süre	3,9±1,7	3,8±1,04	0,743
Yüksek akışlı oksijen süre	4±1,92	3,8±1,3	0,615
Non-invaziv mekanik ventilasyon süre Median (IQR)	3,5 (3-4,5)	3 (2-3)	0,284
Mekanik ventilasyon süre Median (IQR)	3 (2-6)	2 (1-7)	0,130
Total Dekametazon Dozu Median (IQR)	88 (56-112)	56 (40-112)	0,057
Total Metilprednizolon Dozu Median (IQR)	520 (340-745)	400 (240-700)	0,205
Total Tosilizumab Dozu Median (IQR)	200 (160-300)	100 (80-200)	0,187
Etanersept Dozu Median (IQR)	75 (50-100)	50 (50-50)	0,211
Anakinra Dozu Median (IQR)	1,400 (600-2,000)	700 (350-2,800)	0,907
Pulse steroid gün sayısı Ortalama±SD	3,3±0,9	2,9±0,9	0,342

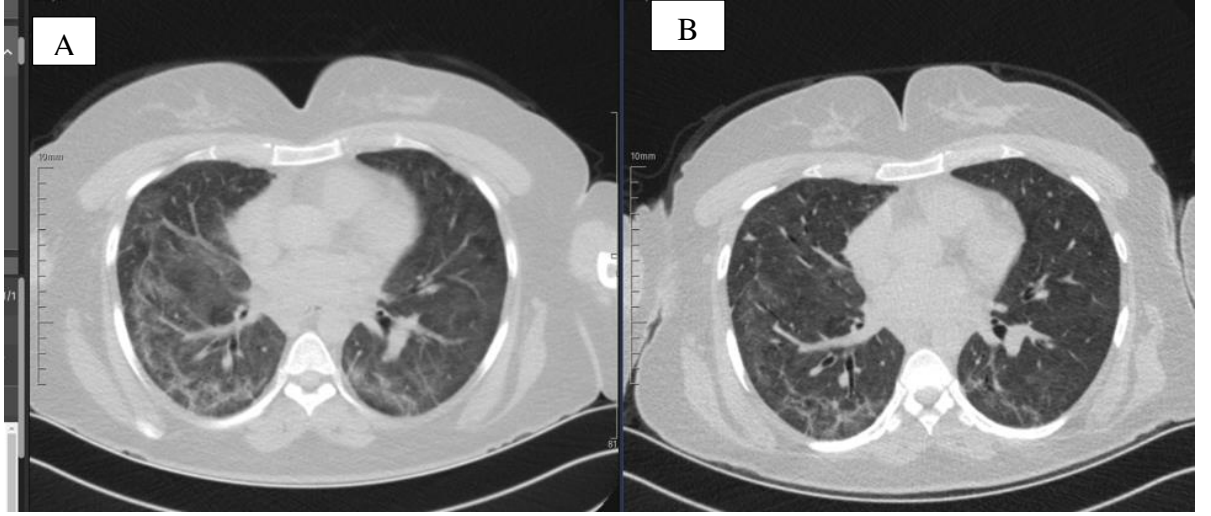
VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: Standart deviasyon, LDH: Laktat dehidrojenaz, CRP: C-reaktif protein PCT: Prokalsitonin

Çalışmamız da obez hastalarla obez olmayan hastaların yaş ortalaması benzerdi (62,34±17,35'e 65,62±13,81; p=0,503). Obez hastaların hastane yatış gün ortalaması (12,4±7,7) obez olmayan hastalardan (10,3±3,43) anlamlı derecede yüksek idi (p=0,022). Benzer şekilde obez hastaların yoğun bakım ünitesinde yatış gün ortalaması (8,7±4,5) obez olmayan hastalardan (4,9±2,3) anlamlı derecede yüksekti (p=0,029). Obez hastaların başvuru beyaz küre sayısı ortancası 7,36 (4,97-9,06) µL iken, obez olmayan hastaların başvuru beyaz küre sayısı ortancası 6,45 (4,62-9,6) µL idi

($p<0,01$). Obez hastaların başvuru günündeki trombosit değerleri ortalaması $162,62\pm 119,1$ iken, obez olmayan hastaların başvuru günündeki trombosit değerleri ortalaması $215,46\pm 125,59$ idi ($p=0,05$). Tedavinin 7.veya 10.gününde saptanan CRP değeri ortancası obez olmayan hastalarda $4,9$ ($2,4-10,9$) mg/L iken obez hastalarda $7,65$ ($2,6-38$) mg/L idi ($p=0,030$). Obez hastalarda HbA1c değeri $7,5\pm 1,47$ iken obez olmayan hastalarda $6,2\pm 1,32$ olarak gözlemlendi. Obez hastalarda HbA1c düzeyi obez olmayan hastaların HbA1c düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). Akciğer tutulum yüzdesi obez olmayan hasta grubunda ortalama 20 ($10-40$) iken obez hasta grubunda 30 ($20-50$) olarak saptanmıştır. Obez hastalarda akciğer tutulum oranı obez olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,026$). VKI normal olan hastaların %72,1'inde tipik, %16,3'ünde belirsiz, %11,4'ünde atipik tutulum, obez hastaların ise %77,1'inde tipik, %17,7 'sinde belirsiz, %5,08 'inde atipik görünüm saptanmıştır ($p=0,005$). Ölen hastaların %73'ü ($38/52$) obez, %19,2'si ($10/52$) fazla kilolu, %7,6'sı VKI'ni normal idi ($p<0,001$).

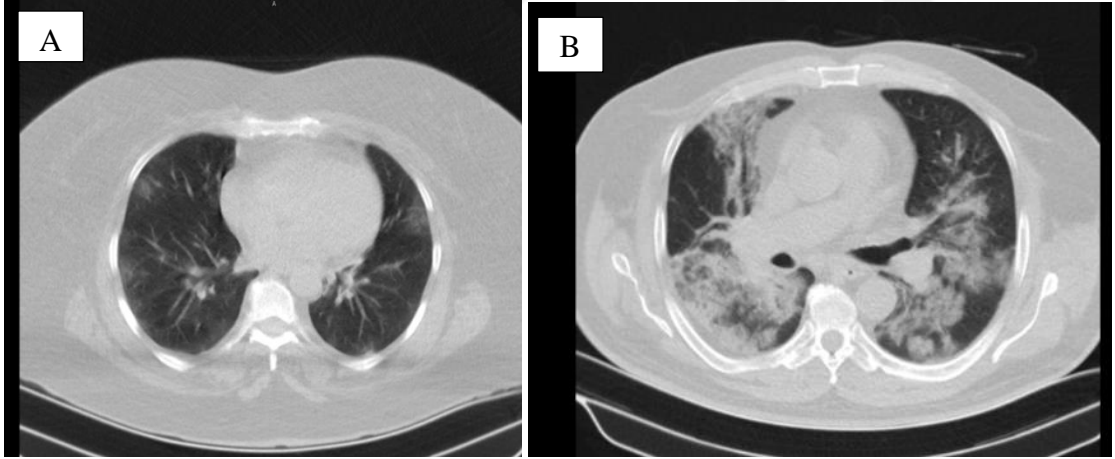


Resim 1. A:DM, HT tanısı olan COVID-19 pnömonisi ile takip ettiğimiz VKI:22,4 olan 65 yaş erkek hasta tedavinin 8.gününde taburcu olmuşken;
B: DM, HT, KBY tanılarına sahip VKI:30,8 olan 76 yaş kadın hasta tedavinin 10.gününde hasta kaybedildi.



Resim 2: 34 yaşında bayan hasta VKI:31,9 olup diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile üç günü yoğun bakım ünitesinde olmak üzere toplam 21 gün takip ve tedavi edilmiş, ardından taburcu olmuştur.

A: Yatış günü akciğer bilgisayarlı tomografisi B: Üç hafta sonra kontrol akciğer bilgisayarlı tomografisi



Resim 3: A: 62 yaşında kadın hasta, VKI :23,2 olup DM, HT tanıları mevcut olup takip ve tedavinin 11.gününde taburcu olmuşken;

B: 60 yaş kadın hasta, VKI:31,2 olup DM, HT tanıları mevcut olup takip ve tedavinin 20.gününde taburcu olmuştur.

Hastaların VKİ 'ne göre demografik, laboratuvar özellikler, hastane yatış, tedavi süresi ve dozlarının karşılaştırılması Tablo 9' da gösterilmiştir.

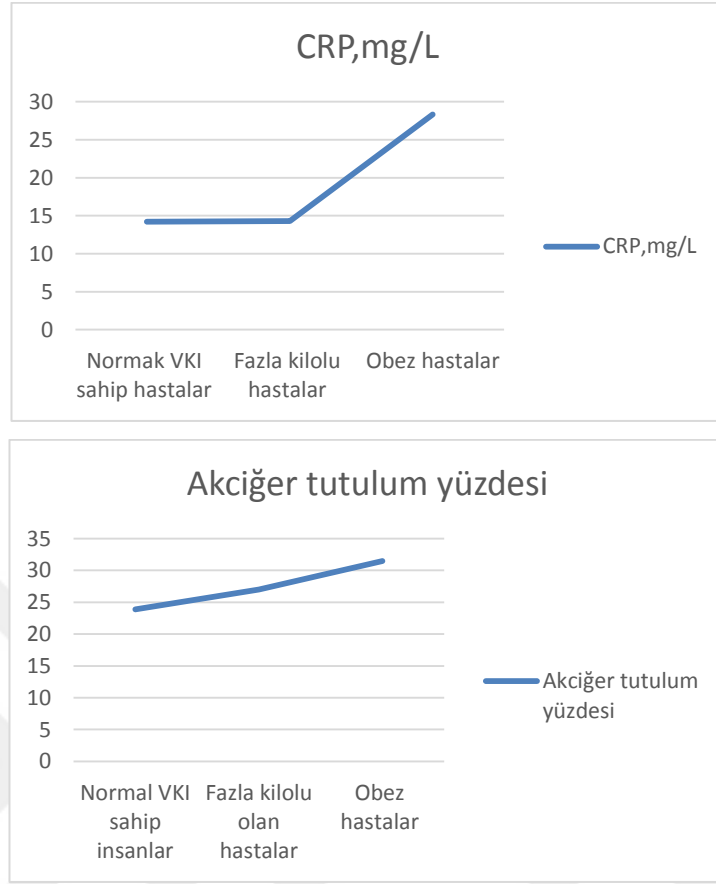
Tablo 9. COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 271 hastanın VKİ ile demografik verilerin, başvuru laboratuvar değerlerinin, tedavi başlangıcı ve yedi veya onuncu gün laboratuvar değerleri ile akciğer tutulum oranları ve tedavilerin kıyaslanması

	Normal VKİ'ne sahip hastalar VKİ<25 (kg/m²) (N=61)	Fazla kilolu hastalar VKİ:25-30 (kg/m²) (N=92)	Obez hastalar VKİ>30 (kg/m²) (N=118)	p*
VKİ (kg/m²) mean±sd	23,45±1,35 ^a	27,32±1,42 ^b	34,51±3,87 ^c	<0,001 p^{a-b}<0,001 p^{a-c}<0,001 p^{b-c}<0,001
Yaş /yıl mean±sd	62,3±17,4	65,6±13,8	65,8±15,3	0,503
Hastane yatış günü mean±sd	10,3±3,4 ^d	10,3±3,9 ^e	12,4±7,7 ^f	0,022 p^{d-e}=0,94 p^{d-f}=,034 p^{e-f}=,028
Yoğun bakım yatış günü mean±sd	4,9±2,3 ^g	6,3±2,6 ^h	8,7±4,5 ⁱ	0,029 p^{g-h}=,630 p^{g-i}=,007 p^{h-i}=0,158
HbA1c mean±sd	6,2±1,32 ^j	6,74±1,41 ^k	7,5±1,47 ^l	<0,001 p^{j-k}=0,827 p^{j-l}=0,029 p^{k-l}=0,058
Beyaz küre sayısı×10⁹ /µL Median (IQR)	6,45 (4,62-9,6) ^m	6,98 (5,39-8,99) ⁿ	7,36 (4,97-9,06) ^o	<0,001 p^{m-n}=0,616 p^{m-o}=0,29 p^{n-o}=0,58
Lenfosit sayısı/mm³ Median (IQR)	950 (620-1,480)	1,160 (825-1,395)	1,110 (650-1,460)	0,209
Kreatinin mg/L Median (IQR)	0,81 (0,72-1,04)	0,92 (0,74-1,17)	0,92 (0,74-1,18)	0,356
Hemoglobin g/dL mean±sd	13,1±1,8	13,5±1,7	13,1±1,9	0,733
Trombosit sayısı/mm³ mean±sd	215,46±125,59 ^p	210,42±101,92 ^r	162,62±119,1 ^s	0,02 p^{p-r}=0,991 p^{p-s}=0,023 p^{r-s}=0,006
AST, U/L Median (IQR)	27 (22-34)	31 (20-43)	29 (21-40)	0,221
ALT, U/L Median (IQR)	18 (13-31)	21 (14-32)	18,5 (13-32)	0,697
LDH, U/L Median (IQR)	297 (260-365)	300 (232-356)	329 (255-405)	0,062
Ferritin, µg/L Median (IQR)	407 (205-877)	324 (168-625)	418 (196-715)	0,464
Fibrinojen, mg/dL Median (IQR)	5,110 (4,210-6,060)	5,060 (4,065-6,150)	5,055 (4,350-6,120)	0,811

D-dimer, µg/L Median (IQR)	507,5 (252-922)	442 (279-810)	498 (294-860)	0,736
CRP, mg/L Median (IQR)	62 (33-118)	65 (22,5-123,5)	65 (25-126)	0,607
PCT, µL Median (IQR)	0,11 (0,07-0,2)	0,12 (0,06-0,28)	0,13 (0,07-0,25)	0,497
Tedavinin 7.veya 10 gününde saptanan laboratuvar değerleri				
Beyaz küre sayısı×10 ⁹ /µL Median (IQR)	10,3 (7,48-13,7)	10,4 (8,25-13,47)	10,9 (8,02-14,54)	0,500
Lenfosit sayısı/mm ³ Median (IQR)	1,145 (580-1,650)	810 (460-1,220)	780 (450-1,510)	0,058
Trombosit sayısı/mm ³ Median (IQR)	299,8±137,36	305,967±108,645	242,478±174,196	0,129
Kreatinin mg/L Median (IQR)	0,78 (0,65-0,94)	0,81 (0,7-1,02)	0,86 (0,68-1,15)	0,133
AST, U/L Median (IQR)	25 (17-35)	24 (19-40)	24 (17-35)	0,767
ALT, U/L Median (IQR)	39 (19-73)	35 (22,5-72,5)	31 (20-61)	0,560
LDH, U/L Median (IQR)	272 (221-353,5) ^t	290 (229-350) ^u	331 (233-450) ^v	0,014 p^{t-u}=0,992 p^{t-v}=0,029 p^{u-v}=0,030
Ferritin, µg/L Median (IQR)	451 (159-766)	394,5 (192-719)	364 (169-790)	0,843
Fibrinojen, mg/dL Median (IQR)	3,405 (2,865-4,280)	3,710 (2,795-4,640)	3,970 (2,930-5,090)	0,207
D-dimer, µg/L Median (IQR)	538 (286-1,845)	623 (383-1,147)	752 (397-1,520)	0,370
CRP, mg/L Median (IQR)	4,9 (2,4-10,9) ^a	6 (1,8-12) ^b	7,65 (2,6-38) ^c	0,030 p^{a-b}=0,07 p^{a-c}=,035 p^{b-c}=,029
PCT, µL Median (IQR)	0,05 (0,03-0,08)	0,05 (0,04-0,07)	0,06 (0,04-0,13)	0,070
Akciğer tutulum yüzdesi	20 (10-40) ^d	20 (10-40) ^e	30 (20-50) ^f	0,026 p^{d-e}=,944 p^{d-f}=,021 p^{e-f}=,021
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi/gün mean±sd	3,2±1,8	3,3±0,8	3,8±0,9	0,268
Mekanik ventilasyon süresi/gün Median (IQR)	2 (1,5-4) ^g	2,5 (1,5-5,5) ^h	3 (1-7) ⁱ	0,005 p^{g-h}=0,773 p^{g-i}=0,029 p^{h-i}=0,467
Anti inflamatuvar tedavi süre/gün mean±sd	6,9±2,4	7,4±2,8	8,3±4,7	0,848

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: Standart deviasyon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

*: Kruskal Wallis testi



Şekil 7: Çalışmaya alınan hastaların VKI'ne göre CRP değeri ve akciğer tutulum oranları

Obez hastaların %68,6'sında (81/118) diabetes mellitus, %33,8'inde (40/118) hipertansiyon, %33,05'inde (39/118) solunum sistemi hastalığı, %13,5'inde (16/118) kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Normal kilolu hastaların % 47,58'inde (29/61) diabetes mellitus, %29,5'unda (18/61) hipertansiyon, %42,6'sında (26/61) solunum sistemi hastalığı, %9,8'inde (6/61) kronik böbrek hastalığı öyküsü mevcuttu. Obez ve fazla kilolu hastalarda VKI normal olan hastalara göre mortalite daha yüksek idi ($p<0,001$) (tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indekleri ile aşı durumları, mortalite, cinsiyet, semptom, komorbidite durumlarının karşılaştırılması

		Normal kilolu VKI<25 (kg/m ²) (n=61) %	Fazla kilolu VKI:25-30 (kg/m ²) (n=92) %	Obez VKI>30 (kg/m ²) (n=118) %	p
Cinsiyet	Erkek	42 (68,8)	53 (57,6)	70 (59,3)	<0,001
	Kadın	19 (31,1)	39 (42,3)	48 (40,7)	
Ateş varlığı		19 (31,1)	48 (52,1)	93 (78,8)	0,339
Öksürük varlığı		34 (55,7)	55 (59,7)	77 (65,2)	0,940
Solunum Sıkıntısı varlığı		34 (55,7)	55 (59,7)	55 (46,6)	0,463
Komorbidite		45 (73,7)	68 (73,9)	102 (86,4)	0,001
Diabetes Mellitus		29 (47,5) ^a	55 (59,7) ^b	81 (68,6) ^c	0,001 p ^{a-b} =0,029 p ^{a-c} =0,01 p ^{b-c} =0,01
Hipertansiyon		18 (29,5) ^d	29 (31,5) ^e	40 (33,8) ^f	0,014 p ^{d-e} =0,029 p ^{d-f} =0,01 p ^{e-f} =0,03
Kronik obstrüktif akciğerhastalığı		26 (42,6) ^g	38 (41,3) ^h	39 (33,1) ⁱ	0,011 p ^{g-h} =0,03 p ^{g-i} =0,01 p ^{h-i} =0,89
Kardiyovasküler Hastalık		4 (6,5)	8 (8,6)	6 (5,1)	0,422
Kronik böbrek hastalığı		6 (9,8)	4 (4,3)	16 (13,5)	0,821
Sonuç	Taburcu	57 (93,4)	82 (89,1)	80 (67,7)	<0,001
	Ex	4 (6,5)	10 (10,8)	38 (32,2)	

Hastaların %33,6'sı (91/271) tek doz, %66,4'ü (180/271) ise 2 veya daha fazla sayıda aşı yaptırdığı saptanmıştır. Hastaların aşı dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya alınan hastaların aşı dağılımı

		n (kişi sayısı)	% (yüzde)
Sinovac/Coronovac	Aşı yaptırmayan	74	30
	1 doz aşı	6	2.4
	2 doz aşı	100	40.5
	3 doz aşı	63	25.5
	4 doz aşı	4	1.6
Biontech	Aşı yaptırmayan	91	60.7
	1 doz aşı	39	26
	2 doz aşı	20	13.3

Hastaların aşı durumları irdelendiğinde 3 doz ve üstü tam aşı 3 doz altı eksik aşı olarak kabul edildi. Obez olmayan hastaların %52,4'ü (32/61), obez hastaların %38,1'i (45/118) eksik aşılanmışken, obez olmayan hastaların %39,3'ü (24/61), obez hastaların %33,8'i (40/118) tam doz aşılanmıştır. Eksik aşılanan obez hastaların %13,3'ü (6/45) kaybedilmişken; tam doz aşılanan obez hastaların %2,5'i (1/40) ölmüştür. Aşı olmayan obez hastaların 31'i (%94), fazla kilolu hastaların 2'si (% 6) kaybedilmiştir (p<0.001) (Tablo 12).

Tablo 12. Vücut kitle indeksine göre aşılama durumları ile mortalite oranları

	Normal VKİ'ne sahip hastalar VKİ<25 (kg/m ²) (n=61)	Fazla kilolu hastalar VKİ:25-30 (kg/m ²) (n=92)	Obez hastalar VKİ>30 (kg/m ²) (n=118)	Toplam hasta sayısı	p
Aşısız hasta grubu					
Ölen hasta sayısı	-	2 (%6)	31 (94)	33	<0.001
Taburcu olan hasta sayısı	5 (%36)	7 (%50)	2 (%14)	14	
Toplam hasta sayısı	5 (%10)	9 (%20)	33 (%70)	47	
Eksik doz aşı yaptıran hasta grubu					
Ölen hasta sayısı	2 (%14,2)	6 (%42,8)	6 (%42,8)	14	0.603
Taburcu olan hasta sayısı	30 (%26)	46 (%40)	39 (%34)	115	
Toplam hasta sayısı	32	52	45	129	
Tam doz aşı yaptıran hasta grubu					
Ölen hasta sayısı	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	5	0.562
Taburcu olan hasta sayısı	22 (%24,4)	29 (%32,2)	39 (%43,4)	90	
Toplam hasta sayısı	24	31	40	95	

Hastaların %96,68'i (262/271) nazal kanül, %54,3'ü (144/271) nebül maske, %24,3'ü (66/271) rezervuarlı maske, %18,4'ü (50/271) nazal yüksek akımlı oksijen, %17,6'sı (47/271) non-invaziv mekanik ventilasyon, %18,08'i (49/271) mekanik ventilasyon desteği almıştır.

Hastalara, deksametazon (4-32 mg/gün), metilprednizolon (40-120 mg/gün), tosilizumab (80-200 mg/gün), etanersept (50-100mg/gün), pulse steroid (250-500mg/gün) verilmiştir. Hastaların %30,3'u (82/271) deksametazon, %74,07'si (200/271) metilprednizolon, %10,6'sı (28/271) tosilizumab, %4,41'i (12/271) etanersept tedavisi almıştır. Hastaların bazılarında pulse steroid (%4,41) verilmiştir.

Ölen hastaların VKİ ortalaması (32,18±5,21), taburcu olan hastalardan (28,96±5,2) yüksek saptanmıştır (p<0,001). Ölen hastaların yaş ortalaması 74,6±11,08 iken taburcu olan hastaların yaş ortalaması 62,7±15,3 idi (p<0,001). Ölen hastaların servis ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi sırayla 15 (11-18,5) ve 8 (5-11) iken, taburcu olan hastaların servis ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ortalaması sırayla; 9 (7-12) ve 4 (3-4) olarak saptandı (p<0,001).

Başvuru günü lenfosit sayısı ortancası ölen hastalarda 955 (565-1,265) μ L, taburcu olan hastalarda 1,130 (800-1,480) μ L idi (p=0,004).Başvuru sırasında LDH sağ kalanlarda ortanca 311 (245-366) U/L, ölenlerde 338 (273-448) U/L (p= 0,018) ;beyaz küre sayısı sağ kalanlarda 7,22 (4,77-8,98) / μ L, ölenlerde 6,98 (5,04-9,21) μ L (p<0,001);ferritin sağ kalanlarda 339 (167-662) μ g/L, ölenlerde 571 (407-1,082) μ g/L (p= 0,004); D-Dimer ortanca değerisağ kalanlarda 438,5 (253-717) μ g/L, ölenlerde 794,5 (438-1,440) μ g/Lolarakölen hastalarda daha yüksek saptandı (p<0.001). Başvuru PCT ortanca değeri sağ kalanlarda 0,1 (0,06-0,19) μ L, ölenlerde 0,27 (0,13-0,64) μ L olup ölen hastalarda daha yüksek idi (p<0.001).

Laboratuvar ile mortalite arasındaki ilişkide, cut-off belirlemek için yaptığımız analizlere göre, başvuru CRP düzeyi 52,4 mg/L ve üstünde olan hastaların mortalite açısından duyarlılığının %72,5, özgüllüğünün ise % 47 olduğu belirlendi (p=0,011). Başvuru LDH düzeyi 428 U/L ve üzerinde mortalite açısından duyarlılığının %30,6, özgüllüğünün %89 (p<0,001), PCT değerinin 0,1 μ L ve üzerinde mortalite açısından duyarlılığının %85,4, özgüllüğünün ise % 53,5 olduğu saptandı (p<0,001).

Ölen hastalarda HbA1c ortalaması 7,5±1,3 iken sağ kalanlarda 6,8±1,5 idi.Mortalite ile HbA1c arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,91). Ölen hastalarda akciğer tutulum ortalaması % 30 (20-50) iken; sağ kalanlarda % 20 (10-40) olarak saptandı. Ölen

hastaların %73,07'unda (38/52) tipik, %19,2'sinde (10/52) belirsiz, %2,7'sinde (4/52) atipik tutulum; sağ kalanlarda %73,05'inde (160/219) tipik, %15,9'unda (34/219) belirsiz, %11,4'ünde (25/219) atipik tutulum saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre hastalarda akciğer tutulumunun fazla olması mortalite ile ilişkili olarak bulundu ($p<0,001$).

Bireyselleştirilmiş tedaviler irdelendiğinde ölen hastalara verilen deksametazon tedavi süresi $8,7\pm 8,3$ iken, sağ kalanlara verilen deksametazon tedavi süresi $7,4\pm 2,7$ ($p<0,001$) ve ölen hastalara verilen pulse steroid tedavi süresi $3,3\pm 0,7$ iken, sağ kalanlara verilen pulse steroid tedavi süresi $3,1\pm 0,9$ olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$). Ölen hastalara verilen tosilizumab dozu 280 (160-400) sağ kalanlara verilen tosilizumab dozundan 200 (80-300) fazla idi ($p=0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Ölen ve taburcu olan hastalarda demografik verilerin, başvuru laboratuvar değerlerinin, tedaviye başlangıç sonrası yedinci veya onuncu gün laboratuvar değerlerinin, akciğer tutulum derecesinin ve aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

	Taburcu olan hasta grubu (n=219)	Ölen hasta grubu (n=52)	p
VKI (kg/m ²)	28,9±5,2	32,1±5,2	<0,001
VKI <30 (kg/m ²) kişi sayısı	139	14	<0,001
VKI >30 (kg/m ²) kişi sayısı	80	38	<0,001
Yaş yıl Ortalama±SD	62,7±15,3	74,6±11,08	<0,001
Hastane yatış gün Median (IQR)	9 (7-12)	15 (11-18,5)	<0,001
Yoğun bakım yatış gün Median (IQR)	4 (3-4)	8 (5-11)	0,001
HbA1c Ortalama±SD	6,8±1,5	7,5±1,3	0,91
Beyaz küre sayısı×10 ⁹ /µL Median (IQR)	7,22 (4,77-8,98)	6,98 (5,04-9,21)	<0,001
Lenfosit sayısı/mm ³ Median (IQR)	1,130 (800-1,480)	955 (565-1,265)	0,004
Kreatinin mg/L Median (IQR)	0,87 (0,72-1,05)	1,12 (0,97-1,66)	<0,001
Trombosit sayısı/mm ³ Ortalama±SD	219,681±103,752	68,886±90,259	<0,001
AST, U/L Median (IQR)	28 (21-39)	33,5 (24,5-41,5)	0,073
ALT, U/L Median (IQR)	20,5 (14-33)	17 (11-30)	0,057
LDH, U/L Median (IQR)	311 (245-366)	338 (273-448)	0,018
Ferritin, µg/L Median (IQR)	339 (167-662)	571 (407-1,082)	0,004

Fibrinojen, mg/DL Median (IQR)	5,060 (4,120-6,135)	5,010 (4,350-5,950)	0,758
D-dimer, µg/L Median (IQR)	438,5 (253-717)	794,5 (438-1,440)	<0,001
CRP, mg/L Median (IQR)	57 (25-117)	89 (43-164)	0,016
PCT, µL Median (IQR)	0,1 (0,06-0,19)	0,27 (0,13-0,64)	<0,001
Tedavinin 7.veya 10.gününde saptanan laboratuvar değerleri			
Beyaz küre sayısı×10 ⁹ /µL Median (IQR)	10,7 (8,15-13,75)	10,36 (8,01-13,7)	0,804
Lenfosit sayısı/mm ³ Median (IQR)	1,130 (650-1,660)	360 (260-470)	<0,001
Trombosit sayısı/mm ³ Median (IQR)	320,02±119,2	95,5±124,6	<0,001
Kreatinin mg/L Median (IQR)	0,79 (0,66-0,96)	1,13 (0,85-1,51)	<0,001
AST, U/L Median (IQR)	24 (17-35)	24,5 (18,5-47)	0,508
ALT, U/L Median (IQR)	23,5 (15-49,5)	38 (23-72)	0,004
LDH, U/L Median (IQR)	273 (219-350)	454 (356-729)	<0,001
Ferritin, µg/L Median (IQR)	379 (177-694)	873 (202-1,732)	0,005
Fibrinojen, mg/dL Median (IQR)	3,510 (2,765-4,475)	4,860 (3,640-6,050)	<0,001
D-dimer, µg/L Median (IQR)	540 (311-1,010)	2,441 (938-7,511)	<0,001
CRP, mg/L Median (IQR)	4,4 (2-10)	59 (16-81,5)	<0,001
PCT, µL Median (IQR)	0,05 (0,04-0,07)	0,15 (0,1-0,35)	<0,001
Akciğer tutulumu yüzdesi Median (IQR)	20 (10-40)	30 (20-50)	<0,001
Nazal oksijen süre/gün Median (IQR)	3 (3-5)	3 (2-3)	<0,001
Nebül maske süre /gün Median (IQR)	3 (3-3)	3 (2-3)	0,006
Rezervuarlı maske süre /gün Median (IQR)	3 (3-5)	3 (3-5)	0,823
Yüksek akışlı oksijen süre /gün Median (IQR)	4 (3-5)	3 (3-5)	0,746
Non-invaziv mekanik ventilasyon süre /gün	3±0	3,3±1,7	0,813
Mekanik ventilasyon süre /gün Ortalama±SD	0±0	3 (1-7)	<0,001
Deksametazon Süre /gün Median (IQR)	7 (6,5-9)	5,5 (4-9)	<0,001
Metilprednizolon Dozu Median (IQR)	520 (340-730)	190 (12-805)	0,111
Metilprednizolon Süre/gün Median (IQR)	8 (7-11)	12 (6-15)	0,391
Tosilizumab Dozu Median (IQR)	200 (80-300)	280 (160-400)	0,05
Etanersept Dozu Median (IQR)	50 (50-75)	75 (50-125)	0,157
Anakinra Dozu Median (IQR)	800 (500-2,000)	2,400 (1,200-3,000)	0,836
Pulse steroid gün sayısı Ortalama±SD	3,1±0,9	3,3±0,7	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: Standart deviasyon, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin

Ölen hastaların %94,2'sinde halsizlik (49/52), %76,9'unda solunum sıkıntısı (40/52), %51,9'unda ateş (27/52) gözlenmiştir. Ateş ve solunum sıkıntısı ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0,035, p=0,010). Ölen hastaların %86,5'inde (45/52) hipertansiyon %55,7'sinde (29/52) DM, %53,8'inde (28/52) kardiyovasküler hastalık %17,3'ünde (9/52) kronik böbrek hastalığı saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Taburcu olan ve ölen hastaların, cinsiyet, semptom, komorbidite durumlarının karşılaştırılması

		Taburcu olan hasta grubu (n:219) %	Ölen hasta grubu (n:52) %	p
Cinsiyet	Erkek	104 (47,5)	22 (42,4)	0,501
	Kadın	115 (52,5)	30 (57,6)	
Halsizlik varlığı		214 (97,7)	49 (94,2)	0,501
Öksürük varlığı		212 (96,8)	48 (92,3)	0,140
Solunum sıkıntısı varlığı		126 (57,5)	40 (76,9)	0,010
Ateş varlığı		79 (36,07)	27 (51,9)	0,035
Komorbidite		166 (75,7)	49 (94,2)	
Hipertansiyon		120 (54,7)	45 (86,5)	<0,001
Diabetes Mellitus		67 (30,5)	29 (55,7)	<0,001
Kardiyovasküler Hastalık		59 (26,9)	28 (53,8)	<0,001
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı		14 (6,3)	4 (7,6)	0,082
Kronik böbrek hastalığı		9 (4,1)	9 (17,3)	<0,001

5.TARTIŞMA

Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda başlayan COVID-19 hastalığı hızla yayılarak küresel bir salgın haline geldi. Alınan pek çok önleme rağmen dünyada hızla yayılmaya devam ederek önemli bir morbidite ve mortalite nedeni oldu. COVID-19 klinik olarak asemptomatik veya hafif enfeksiyondan ölümcül seyreden ciddi formlara kadar değişkenlik göstermektedir.

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 271 hastada VKİ'nin prognoza olan etkisi araştırıldı. Obezite genel olarak vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile açıklanan kronik bir hastalıktır. DSÖ 'ne göre 2016 yılında, 18 yaş ve üstü yaklaşık 1,9 milyar yetişkin fazla kilolu, 650 milyon kişi obez idi (158). Ülkemizde yapılan en son çalışmada kadınların %20,9'unun obez olduğu görülmektedir. Erkeklerde ise bu oran %13,7'dir. Toplamda ise Türkiye'de obezite oranı %17'dir (159). Boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan VKI incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2016 yılında %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre bakıldığında; 2019 yılında kadınların %30,4'ünün fazla kilolu %24,8'inin obez, erkeklerin ise %39,7'sinin fazla kilolu %17,3'ünün obez olduğu görülmüştür (160). Amerika'nın New York şehrinde COVID-19 ile takip edilen 1687 hastayla yapılmış bir çalışmada ise hastaların %33'ünün fazla kilolu %31,1'inin obez

olduğu saptanmıştır (161). Çalışmamızda ise buna benzer şekilde hastaların %33,95'i fazla kilolu, %43,54'ü obez idi.

Obezitenin kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus için bir risk faktörü olduğu günümüzde çok iyi bilinmektedir. Obez ve fazla kilolu hastalarda COVID-19 seyrinde hastaneye yatış ve mortalite oranlarının obez olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda obez hastaların % 86,4'ünün komorbiditesi bulunmaktaydı (%68,6'sında diabetes mellitus, %33,8'inde hipertansiyon, %33,05'inde solunum sistemi hastalığı, %13,5'inde kronik böbrek hastalığı).

COVID-19 hastalarında VKI ile yaş, morbidite ve mortalitenin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %30'unun fazla kilolu %22'sinin obez kategorisinde olduğu görülmüştür (162). Kalligeros ve ark. (163) tarafından yapılan başka bir çalışmada hastaların %26,2'sinin morbid obez olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise COVID-19 hastalarının %4,4'ü morbid obez idi. Yakın zamanda ABD'nin 14 eyaletinde 6.760 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, en sık komorbidite nedeninin obezite (%72,5) olduğu bildirilmiştir. Obez hastalarda Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörü fazladır ve obez hastalar SARS-CoV-2'ye daha duyarlıdır (164). İtalya'da obezitenin COVID-19 pnömonisine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların VKİ ortalaması $27,2 \pm 4,6$ (en az 17,7-en çok 40,8) olarak açıklanmıştır. Hastaların %22,51'i obez olmayan, %33,95'i fazla kilolu, %43,54'ü obez idi (165). Çalışmamızda benzer şekilde vücut kitle indeksleri ortancası 28,96 (en az 19,5-en çok 42,6) olarak saptanmıştır.

COVID-19 hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörlerden birinin de ileri yaş olduğu görülmüştür. ABD'de COVID-19 tanılı 2449 hastayı kapsayan çalışmada 65 yaş ve üstü hastalarda ölüm oranı %80 olarak rapor edilmiştir (166). Kanada'da COVID-19 tanılı 167.500 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada 80 yaş üzeri, 70-79 yaş arası ve 60-69 yaş grubundaki hastalarda 50-59 yaş arası hastalara kıyasla sırasıyla; 23 (%95CI 19.37-27.56; $p < 0.001$), 10 (%95) CI 9.06–12.89; $p < 0.001$) ve 3.7 (%95CI 3.11–4.42; $p < 0.001$) kat daha yüksek mortalite gözlenmişken, 50 yaşın altındaki hastalarda mortalite %90 daha düşük saptanmıştır (HR = 0.10, 95) %CI 0,07–0,14, $p < 0,001$) (167). Çalışmamızda benzer şekilde ölen hastaların yaş ortalaması ($74,62 \pm 11,08$) taburcu olan hastaların yaş ortalamasından ($62,67 \pm 15,33$) daha yüksek

bulundu. Obezitenin COVID-19 hastalığının prognozu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Obezite hastalar ile obez olmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamış (171). Benzer şekilde bu çalışmada da obez hastaların yaş ortalaması (65,8±15,33 yıl), obez olmayan hastaların yaş ortalaması (62,34±17,35 yıl) saptandı.

COVID-19 tanısı alan hastalarda prognoz ile cinsiyet ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Yaklaşık 13 milyonun üzerinde bireyin değerlendirildiği bir metaanalizde kadınlarda merkezi obezitenin daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Erkeklerde testosteron hormonu yağ tüketimini teşvik ettiği ve merkezi obeziteyi azalttığı için, testosteron seviyelerinde azalma ile merkezi obezite ilişkili görünmektedir (168). X kromozomunun enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada östrojenin IL-6, CRP ve TNF-alfa seviyelerinin artışı önlediği ve anti-inflamatuar etkiye yol açtığı, bununla birlikte testosteronun IL-10, IL-13, TGF-β gibi anti-enflamatuar sitokinleri artırarak bağışıklık sistemi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca T ve B lenfositler, doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler östrojen reseptörlerini kullanırken kadın hastalarda yüksek antikor yanıtı ve güçlü bağışıklık savunmasını artırdığı belirtilmiştir. Tüm bu mekanizmalardan dolayı COVID-19 tanısı alan kadınlarda prognozun daha iyi seyrettiği sonucuna varılmıştır (169). Çalışmamızda bu sonuçlardan farklı olarak erkek ve kadın hastalarda mortalitenin benzer olduğu görüldü (erkek hastaların %17,4'ü kadın hastaların %20,6'sı kaybedilmiştir). Bu çalışmadaki farklılığın kadın hastaların ortalama VKI (31,01±5,72) erkek hastalara oranla (27,93±4,32) daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

COVID- 19 ile ilgili yapılan çalışmalarda semptom dağılımı ile ilgili benzer sonuçlar bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nden yaklaşık 370.000 COVID-19 hastasını kapsayan bir vaka raporunda en sık görülen semptom öksürük (%50) olarak açıklanmışken; hastaların %43'ünde ateş, %29'unda solunum sıkıntısı, %36'sında miyalji gözlenmiştir (170). COVID- 19 tanılı 1000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ateş (%88,7) ve öksürük (%67,8) en yaygın semptomlar olarak gözlenmiştir (2). Retrospektif tek merkezli bir çalışmada obez hastalarda öksürük (%36,1'e karşı %11,9), ateş (%41'e karşı %49), halsizlik (%33,3'e karşı %5,1) sıklığı obez olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (171). Amerika'da 770 hastanın dahil edildiği

bir çalışmada obez olan hastaların ateş (%78), öksürük (%73) ve nefes darlığı (%72) obez olmayan hastalara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (172). Çalışmamız da benzer şekilde tüm hastalarda en sık gözlenen semptomlar sırasıyla; halsizlik (%98,8), öksürük (%61,25), ateş yüksekliği (%59,04) idi. Çalışmamızda obez hastaların bulunduğu grupta benzer şekilde en sık görülen semptom ateş (%78,8), öksürük (%65,2) ve nefes darlığı (%46,6) idi.

Obezite, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, solunum kaslarında zayıflama ve ventilasyon kapasitesinde azalmaya neden olarak hipovekilasyona neden olur. Özellikle abdominal obezite, akciğer ventilasyonu kapasitesini azaltarak hipoksiye neden olmaktadır. Obez ve fazla kilolu bireylerde hava yolları ve akciğer parankimindeki mekanik değişiklikler, sistemik ve hava yolu inflamasyonunun daha şiddetli olması öksürük ve nefes darlığının bu hastalarda daha sık görülmesine neden olmaktadır (173). 207 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde başvuru semptomlarından öksürük ve ateş varlığı hastalığın ağır seyretmesi açısından risk faktörü olarak bulunmuş; nefes darlığı mortaliteyi 3.45 kat artıran risk faktörü olarak açıklanmıştır (174). Çalışmamız da nefes darlığı en sık görülen semptomlardan olup obez hastalarda da sık görülmüştür.

COVID-19 pandemisinde yaklaşık 768 milyonun üzerinde vaka bildirilmiş bu hastaların önemli bir kısmının komorbiditesi olan hastalar olduğu bilinmektedir (27). COVID-19'u olan 3027 hastanın dahil edildiği sistematik bir incelemede, erkek cinsiyet, 65 yaş üstü olma, sigara kullanımı, hipertansiyon, DM, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalıklarının kötü klinik sonuçla ilişkili olduğu belirtilmiştir; obezitenin mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (173). Hipertansiyon ve COVID-19 ilişkisini araştıran 30 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde hipertansiyonun mortaliteyi (RR 2.21 (1.74, 2.81)) ve COVID-19 şiddetini (RR 2.04 (1.69, 2.47)) artırdığı saptanmıştır (175). Kanada'da 15 Ocak ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında 167.500 COVID-19 tanılı hastayı kapsayan retrospektif bir kohort çalışmasında hastaların %43.8'inde en az bir ek hastalık saptanmıştır. En sık altta yatan hastalık %24 oranında hipertansiyon, sırasıyla; kronik akciğer hastalığı %16 ve diabetes mellitus %14.7 oranında açıklanmıştır. Komorbiditesi olan hastaların, olmayanlara göre daha yüksek mortalite riskine sahip (OR = 2.80, %95 CI 2.35-3.34; p<0.001) olduğu gözlenmiştir. Özellikle kronik böbrek hastalığı (OR = 1.45, %95 CI 1.34–1.57;

p<0.001), kardiyovasküler hastalık (OR = 1.22, %95 CI, 1.15–1.30) ve DM (OR = 1.19, %95 CI, 1.12–1.26; p<0.001) mortalite artışıyla ilişkilendirilmiştir (167). Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde üremiktoksinler artmaktadır. Üremik toksinler T lenfosit işlevini bozarak patojenlerin tanınmasını, fagositozunu, antijenlerin T lenfosit hücrelerine sunulmasını ve antikor üretimini azaltmaktadır. T lenfosit yetersizliğine bağlı olarak KBY hastaları SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha yatkındır. Özellikle hemodiyaliz uygulanan hastaların immünyüpresyon nedeniyle daha riskli olduğu belirtilmiştir (176). Çalışmamızda ölen hastaların %86,5'inde hipertansiyon, %55,7'sinde diabetes mellitus, %53,8'inde kardiyovasküler hastalık, %17,3'ünde kronik böbrek hastalığı bulunmaktaydı. Çalışmamızda diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada komorbidite sıralaması benzer şekilde %35,4'ünde DM, %60,9'unda hipertansiyon, %32,2'sinde koroner arter hastalığı, %6,65'inde kronik böbrek yetmezliği, %9,5'inde astım, %7,01'inde malignite (12'sinde solid, 7'sinde hematolojik malignite) olduğu saptanmıştır.

COVID-19 ile DM prevalansının değerlendirildiği 729 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde hastaların %21,4'ünde; şiddetli COVID-19 kliniğine sahi olanların %28,9'unda ve ölen hastaların %34,6'sında DM olduğu bildirilmiştir (177). Bu çalışmada obez olan hastalarda en sık rastlanan altta yatan hastalıklar sırasıyla diabetes mellitus (%68,6) ve hipertansiyon (%33,8), kronik akciğer hastalığı (%33,05) ve kronik böbrek hastalığı (%13,5) izledi. Çalışmamızda obez hastalarda obez olmayan hastalara göre daha fazla oranda diabetes mellitus ve hipertansiyon bulunmaktaydı. Obez kişilerde, genellikle diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar daha sık bulunur. Obez kişilerde kronik inflamasyon nedeniyle dislipidemi, hipertansiyon, DM, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve kronik solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar daha sık görülür. DM olan bireylerde proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve oksidatif stres sağlıklı insanlardan fazladır. SARS-CoV-2 virüsü DM olan hastalarda insülin direnci ve β -hücrelerinin yıkımı ile ilişkili olarak hiperglisemiye de neden olur. Hiperglisemik ortamda furin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörünün artması, SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişini artırır. DM olan hastalardaki hiperglisemi durumu SARS-CoV-2'nin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. DM tanılı hastalarda T

lenfositlerin, doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinin azalması ve nötrofil, makrofaj fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak hümmoral bağışıklık cevabı azalır. Hipergliseminin SARS-CoV-2 replikasyonunu ve mitokondride reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı saptanmıştır. DM olanlarda , DM olmayanlara kıyasla CD3, CD4 ve CD8 dahil T-lenfosit alt tipleri daha düşük bulunmuştur (178).Hiperglisemiye bağılı kronik sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gelişen inflamatuvar yanıtla artarak mikro sirkülasyon bozukluğına neden olur. Bu durum yaygın damar içi pıhtılaşma, tromboembolizm ve multiorgan disfonksiyonuna yol açar. Ayrıca, kronik böbrek, kardiyovasküler hastalıklar gibimikro ve makrovasküler komplikasyonları da ölüm riskini artırmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte obez hastalarda HT, dislipidemi ve insülin direnci kardiyovasküler olay riskini artırır. Obez hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin hiperaktivitesi, anjiyotensin II düzeylerini artırarak miyokardiyumu etkileyebilmektedir. Ayrıca obezite, dolaşımdaki plazma hacmini artırarak COVID-19 hastalarında sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle DMli hastalarda kan glukoz regülasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrini iyileştirmek ve COVID-19'a bağılı ölüm oranını azaltmak için önemlidir (179).

Boulet ve ark. (180) tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmalarda obez kişilerde astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının daha sık olduğu saptanmıştır. Obez kişilerdeki sistemik inflamasyon alveol duvarlarında kalınlaşma, göğüs ve karın bölgesinde yağ dokusunun artması ve beraberinde ventilasyon-perfüzyon dengesizliği kronik akciğer hastalıklarına neden olmaktadır. Çalışmamızda obez olan hastaların obez olmayan hastalara göre daha fazla (%37,9'a karşı %25) kronik bronşiyal hastalığa sahip olduğu saptanmıştır.

Koronaviruslar, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) yer alan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağılanarak hücreye giriş yapar. ACE2 reseptörüne bağılanmasıyla birlikte hücresel sinyal yollarını aktifleştirir ve vazokonstriksiyona, proinflamatuvar yanıtla ve protrombotik olaylara yol açar. RAAS, sıvı ve elektrolit dengesini ve sistemik vasküler direnci koruyarak kan basıncı kontrolünden sorumludur. Plazma anjiyotensinojenin renin tarafından anjiyotensin I'e (ang I), anjiyotensin dönüştürücü enzim ise ang I'i anjiyotensin II'ye (ang II)

dönüştürür. ACE2, ang II'yi substrat olarak kullanır ve ang (1-7) üretir. Ang (1-7), kan basıncını düşürücü ve anti-inflamatuar ve anti-fibrotik özelliklere sahip metabolik olarak aktif bir hormondur. SARS-CoV'nin spike proteini, ACE2 ekspresyonunu azaltır. Akciğerde ACE 2'nin azalması, ACE2'nin substratı olan anjiyotensin II'nin artmasına; anjiyotensin II artışı, nötrofil birikimine, vasküler geçirgenliğin artmasına ve ARDS 'ye yol açarak pulmoner ödeme neden olur (181).

SARS-CoV-2'nin adipoz dokuyu enfekte ettiği ve adipoz dokuda çoğaldığı tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 etkeni adipogenezini uyararak adipoz doku hipertrofisi ve hiperplazisine neden olmaktadır. Adipozidler, makrofaj aktivasyonunu ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP -1) gibi kemokinler salgılayarak inflamasyonda rol oynamaktadır. Obez kişilerde adipozit hipertrofisi ve hiperplazisi nedeniyle adipoz dokularda hipoksi görülür. Hipoksik adipozidlerde nekroz gelişmesiyle makrofaj aktivasyonu artar ve inflamasyon şiddetlenir. Bu durumlar doğal bağışıklık yanıtını zayıflatır ve SARS-CoV-2 enfeksiyon seyrini kötüleştirir (182). Martínez-Colón ve arkadaşları COVID-19 nedeniyle ölen hastaların kalp ve barsak çevresindeki yağ dokusunda SARS-CoV-2 etkenini göstermişlerdir (183).

Obezite kronik inflamasyona, oksidatif strese ve vücuttaki çeşitli hormon düzeylerinde değişikliklere neden olan metabolik bir hastalıktır. Çalışmalarda, obez kişilerde daha yüksek leptin seviyesi ve daha düşük adiponektin seviyesi olduğu görülmüştür. Adipoz dokudan salgılanan leptin T hücrelerinin proliferasyonunu etkileyerek bağışıklık sistemini düzenler. Leptin bağışıklık hücreleri üzerindeki leptin reseptörlerine (LEPR'ler) bağlanarak Janus kinaz sinyal dönüştürücüsünü ve transkripsiyon aktivatörünü (JAK-STAT) uyarır ve proinflamatuvar/antiviral sitokinlerinin (IL-6, IL-18, IL-12 ve TNF- α) salınımını artırır. Obez kişilerde yüksek leptin seviyeleri, alveolar sıvı birikimi, hipoksi ve ARDS ile ilişkilendirilmiştir. Adiponektin karaciğer parankim hücreleri, miyositler, epitel hücreleri ve büyük oranda yağ dokusu tarafından salgılanan bir proteindir. Hücrelerdeki insülin duyarlılığını artırıcı fonksiyona sahip adiponektinin sentezi obezite ile azalmaktadır (184).

SARS-COV-2, ACE2 dışında dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörlerine de bağlanabilmektedir. DMi olan ya da obez kişilerde DPP4 reseptörü fazladır. DPP4'nin uyarımı insülin sekresyonunun azalmasına, alternatif periferik yağ dokusu

metabolizmasına ve insülin direncine yol açar. Ayrıca DPP-4'ün vasküler düzeyde inflamatuvar etkilere sahip olduğu ve COVID-19'un kardiyovasküler komplikasyonlarını artırdığı görülmüştür (185).

Obezite, inflamatuvar sitokinleri artırır ve düşük dereceli kronik inflamatuvar durum oluşturur. Üretilen sitokinler CD14 ve CD16 inflamatuvar monositleri, IL-6, IL-10, tümör nekroz faktörü alfa ve diğer proinflamatuvar faktörleri artırarak sitokin fırtınasını tetiklemektedir. Sitokin fırtınası fazında apoptoz, vasküler permeabilite artışı, viral klirenste bozulma, akut akciğer hasarı, kardiyak disfonksiyon ve akut solunum sıkıntısı görülmektedir. Ortaya çıkan sistemik kronik inflamasyon, vücudun çoklu organ sistemlerini etkileyerek obez COVID-19 hastalarında kötü klinik sonuçlara yol açabilir (182). Bununla birlikte Obez kişilerde IL-6'nın artışı, STAT-3'ün aktivasyonu ile insüline duyarlı dokularda insülin direncinin indüklenmesinde rol oynar. Obez bireylerde ortaya çıkan insülin direnci ve/veya metabolik sendrom COVID-19 riskini artırmaktadır (186).

COVID-19 pnömonisinde hastaların prognozunu gösteren faktörlerden biri de inflamasyon markırlarıdır. Lippi ve ark. (187) kan parametrelerinin değerlendirilmesinin hem tanıda hem de hastalık seyrinde yardımcı olabileceğini ve COVID-19 hastalarında düzenli olarak takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. New York şehrinde 1687 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar VKI'ne göre sınıflandırılmış. Obez olmayan hastaların %22'sinde, fazla kilolu hastaların %23'ünde obez hastaların %21'inde lökopeni, obez olmayan hastaların %25'inde fazla kilolu hastaların %21'inde obez hastaların %18'inde trombositopeni, obez olmayan hastaların %31'inde fazla kilolu hastaların %41'inde obez hastaların %37'sinde ALT yüksekliği saptanmıştır (161). Çalışmamız da benzer şekilde obez hastalarda lökopeni ve trombositopeni daha yüksek oranda saptanmıştır. Obez hastalarda lenfosit, AST, ferritin, D-dimer, fibrinojen, prokalsitonin değerlerin diğer çalışmalardan farklı olarak obez olmayan hastalarla benzer olduğu görüldü.

COVID-19 tanılı DMi olan 74 hastanın dahil edildi bir çalışmada şiddetli kliniği olan ve olmayan hastaların başvuru CRP değeri (8,7-51,8), PCT değerinin (0,05 -0,19) ve D-dimer değeri (242- 827) anlamlı yüksek olduğu;CRP, PCT ve D-dimer seviyeleri yüksekliğinin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (188). Çalışmamızda

benzer şekilde obez hastaların takibinin 7.veya 10.gününde bakılan CRP değeri daha yüksek saptanmıştır. Trombositopeni gelişiminde bir hipotez virusla tetiklenen immün kompleksler tarafından trombositlerin aşırı aktivasyonunu ve tromboz artışına bağlı tüketimdir. Diğer bir görüş virusun kemik iliği istilası ve progenitör hücrelerin enfeksiyonuna bağlı megakaryositlerden trombosit üretiminin azalmasıdır. Ayrıca şiddetli ve kritik hastalık seyrinde görülen yaygın intravasküler koagülopati (DIC) gelişimine bağlı olarak trombositopeni sıklıkla gözlenmektedir (187). Lenfositler ACE-2 reseptörüne sahip olmaları nedeniyle virus tarafından doğrudan istila edilerek sayıları azalmaktadır. Bununla birlikte hastalık seyrinde görülen sitokin fırtınasına bağlı olarak beyaz küre ve lenfosit düzeyinde azalma olmaktadır (58). Ölen hastalarda başvuru sırasında LDH, ferritin, D-dimer yüksekliği saptanmıştır. Benzer şekilde 90 çalışmanın dahil edildiği COVID-19 tanılı 16.526 hastayı kapsayan bir meta analizde serum ferritin (%74,2, %95 GA, %64,9–83,5), C-reaktif protein (%73,3, %95 GA, %65,2–80,6) yüksekliği en sık bildirilen laboratuvar anormallikleri olarak açıklanmıştır. Ek olarak interlökin 6 (IL-6) (%58,2, %95 CI, %32,7–83,6) yüksekliği, lenfopeni (%46,5, %95 GA, %38,5–54,4), laktik dehidrojenaz (LDH) yüksekliği (%41,6, %95 GA, %22,5–60,7) de gözlenmiştir. CRP, ferritin, D-dimer, LDH, fibrinojen yüksekliği, lenfopeni kötü prognostik faktör olarak açıklanmıştır (85). Bu çalışmada ölen hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre sayısı, lenfosit ve trombosit sayısı daha düşük idi.

COVID-19 hastalarında lenfositler, özellikle de T lenfositler etkilenmektedir. Literatürde ciddi seyir gösteren vakalarda özellikle D-dimer, laktat dehidrojenaz yüksekliği ve lenfopeni tespit edilmiştir (189). Otuz iki çalışmanın dahil edildiği COVID-19 tanılı 10.491 hastayı içeren meta-analizde; CRP yüksekliğinin kötü klinik sonuç ile dört kattan daha fazla oranda ilişkili olduğu belirtilmiştir (190). Zhang ve ark. (191) 58'i şiddetli kliniğe sahip 140 hastayla yaptıkları bir çalışmada ciddi hastalığı olan bireylerde, D-dimer (2 kat), CRP (1,7 kat) ve prokalsitonin (2 kat) düzeyi hafif-orta kliniği olanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Huang ve arkadaşları ise COVID-19 tanılı 140 hastanın dahil edildiği (13'ü ciddi kliniği olan) bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabulün önemli belirteçleri olarak lökositoz (YBÜ hastalarında 2 kat artış), nötrofili (4,4 kat artış), lenfopeni (0,4 kat), D-dimer (4,8 kat artış), ALT (1,8 kat artmış), LDH (1,4 kat artmış) yüksekliği olarak açıklamışlardır (60). Çalışmamızda

ölen hastalarda tedavinin yedinci veya onuncu günlerinde değerlendirilen LDH, ferritin, fibrinojen, D-dimer yüksekliğine ek olarak lenfopeni ve trombositopeni saptandı. Ayrıca tedavinin yedi ila onuncu günlerinde ölen hasta grubunda CRP ve prokalsitonin düzeyi daha yüksek bulunmuştur

COVID-19'da inflamasyon göstergelerinden birinin de PCT yüksekliği olduğu düşünülmektedir. PCT yüksekliği viral hastalıktan ziyade bakteriyel sepsis ile ilişkili olması, ciddi hastalığı olan hastalarda ek olarak bir bakteriyel pnömoni olabileceğini düşündürür. Çin'de COVID-19 hastalarında klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %69'unda başvuru sırasında normal serum prokalsitonin seviyeleri saptanmıştır (prokalsitonin <0.1 ng/mL). Yoğun bakımda takip edilen 4 hastada ise sekonder enfeksiyona bağlı prokalsitonin seviyesinde artış gözlenmiştir (0.69 ng/mL, 1.46 ng/mL ve 6.48 ng/mL) (60). Çalışmamızda benzer şekilde obez olan ve olmayan hastalarda prokalsitonin değeri arasında anlamlı farklılık saptanmamışken, ölen hastalarda prokalsitonin değeri taburcu olan hastalardan daha yüksek saptandı. Bu durum hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonun gelişmiş olma ihtimalini düşündürmektedir.

Glikozile edilmiş hemoglobin (HbA1c), uzun süreli glukoz kontrolünü ve son 3 ayın ortalama değerini gösteren parametredir (192). Birleşik Krallık'ta geniş bir popülasyonda yapılmış bir çalışmada HbA1c değeri %7,6'nın üzerinde olan hastalarda, HbA1c değeri %6,5-7'nin altında olan hastalara göre COVID-19'a bağlı mortalite daha yüksek saptanmıştır (193). COVID-19 tanılı 2577 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde HbA1c yüksekliği ile COVID-19'un prognozu arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (OR, 1.02; %95CI, 0.95–1.09). Bununla birlikte HbA1c yüksekliği COVID-19'a bağlı mortalite artışına katkıda bulunmuştur (OR, 2.300; %95CI, 1.679–3.150). Kronik hiperglisemi, glikosilasyon yoluyla anti-inflamatuvar özelliğe sahip ACE2'nin ekspresyonunu azaltır, virusun hücre içine girişini kolaylaştırır ve viral klirensi azaltır. Ayrıca kontrolsüz hiperglisemi inflamasyonu artırarak endotel hasarına neden olur. Bu durum HbA1c yüksekliğinin mortalite ile ilişkisini açıklamaktadır (194). Bizim çalışmamızda farklı olarak ölen hastalarda HbA1c ortalaması $7,5 \pm 1,34$ iken; sağ kalanlarda $6,8 \pm 1,52$ olarak saptandı ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamışken; obez hastalarda HbA1c daha yüksek saptanmıştır.

COVID-19'da hastaların akciğer tutulum dereceleri, takiplerde hastanın oksijen ihtiyacını tedavi seçimini ve hastalığın prognozunu belirleyen önemli bir unsurdur. Erkek hastalarda akciğer tutulum yüzdesi, kadın hastalardan daha yüksek saptandı. Toraks BT tutulum yüzdesi obez hastalarda, obez olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Çin'den bildirilen bir kohort çalışmasında, obez hastalarda COVID-19'a bağlı pnömoni gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (OR: 3.42; %95 GA: 1.42–8.27) (195). Ağır pnömoninin kilolu olan grupta daha sık görülmesinin sebepleri olarak ACE2 reseptörünün yağ dokusunda yüksek miktarda bulunması, obez kişilerde adiposit-miyofibroblast dönüşümü ile dönüşen miyofibroblastların, pulmoner fibroziste etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, obez kişilerde abdominal basıncın fazla olması akciğerlerin genişleme kapasitesini azaltır ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna ile hipoksemiye neden olur. Fazla kilolu ve obez hastalarda metabolik sendromun bir parçası olan kronik inflamasyon ile proinflamatuvar sitokinlerin ve immün cevabın artması SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kolaylaştırarak akciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (173).Ruch ve arkadaşları tarafından 572 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada toraks BT'de akciğer tutulumları görsel nicelik ile yüzdelere ayrılmıştır. Akciğer tutulumu>%50 olan hastalarda <%25 olanlara göre CRP değerinin daha yüksek (59 ± 8 'e karşı 154 ± 11), lenfosit sayısını ise daha düşük (900 ± 527 'e karşı 740 ± 475) olarak saptanmıştır. Akciğer tutulumu %50 ve üzerinde olan hastalarda yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve ölüm oranı (66/95, %69,5) akciğer tutulumu %26-50 (70/171, %40,9) ve ≤ 25 olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (70/306, %22.9) (157). Çalışmamızda ise ölen hastalarda akciğer tutulum ortalaması % 30 (20-50) iken, sağ kalanlarda % 20 (10-40) olarak saptandı. Ölen hastaların %73,07'sinde (38/52) tipik, %19,2'sinde (10/52) belirsiz, %2,7'sinde (4/52) atipik tutulum; sağ kalan hastaların %73,05'inde (160/219) tipik, %15,9'unda (34/219) belirsiz, %11,4'ünde (25/219) atipik tutulum saptanmıştır. Literatürle benzer şekilde toraks BT tutulum yüzdesinin artması mortalite açısından anlamlı saptandı. Ölen hastalarda mekanik ventilatör gün sayısı sağ kalanlardan daha yüksek idi.

Obezitenin COVID-19 hastalığında prognoza etkisinin değerlendirildiği 29 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde VKİ $<25 \text{ kg/m}^2$ olan hastalara göre, VKİ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda yoğunbakıma gidiş ve IMV ihtiyacı riski daha yüksek gözlenmiştir (OR:

2.32, %95 CI) : 1,20–4,47; OR: 3,04, %95 GA: 1,76–5,28). Ayrıca, VKI \geq 30 kg/m² olan hastalarda, VKI 25-30 kg/m² olan hastalara göre YBÜ'ne gidiş riskinin arttığı bildirilmiştir (OR: 1,49, %95 CI: 1.00–2.21) (15). Bizim çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastaların %65,5'i obez, %19,6'sı fazla kilolu, %14,7'si normal kilolu hastaydı. İngiltere'de yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören 8.699 COVID-19 hastasına ilişkin Yoğun Bakım Ulusal Denetim ve Araştırma Merkezi'nin (ICNARC) raporuna göre, hastaların %35,2'sinin fazla kilolu, %31'i obez ve %7,6'sı morbid obez olduğu belirtilmiştir (196).

Petrilli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19 ile takip edilen 4103 hastanın %26,8'si obez olarak saptandı, hastanede yatan olgularda obez hasta sayısı obez olmayan hasta sayısına göre daha yüksek gözlemlendi (%39,8'e karşı %14,5). Ayrıca VKI'nin 40 kg/m²'nin üzerinde olması hastaneye yatış için en güçlü risk faktörü olarak rapor edildi (OR, 6.2; %95 GA, 4.2-9.3) (197). Anderson ve ark. (198) COVID-19 tanılı 2466 hastanın dahil edildiği bir çalışmada obez hastalarda yaş, cinsiyet, ırk veya komorbiditelerden bağımsız olarak entübasyon veya ölüm riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle sınıf III obezitesi (\geq 40 kg/m²) olan hastaların en yüksek riske sahip olduğu açıklanmıştır (HR: 1.6; %95 GA: 1.1–2.1). Çalışmamızda hastaların %18 (49/271)'inin invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. İnvaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanma oranı obez olmayan hastalarda %8,1, fazla kilolu hastalarda %18,3, obez olan hastalarda %73,6 idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez hastalarda obez olmayan hastalara göre mekanik ventilasyon gün süresi daha uzun saptandı.

COVID-19 pnömonisi ile yoğun bakımda takip edilen hastalarda yapılan iki çalışmada hastaların ölüm oranları %52 ila %62 ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda mortalite %86 ila %97 olarak gözlemlenmiştir (60, 199). Literatürde 109.881 COVID-19 hastasını içeren 19 çalışmanın metaanalizinde, VKI \geq 30 kg/m² olanlarda kritik hastalık seyrininin 2,35 kat (OR = 2,35, %95CI = 1,64–3,38, P < 0,001) arttığı; VKI >35 kg/m² olanlarda ise bu oranın yükseldiği gözlemlenmiştir (OR = 3,64, %95CI = 1,97–7,45) (200). Obez hastalarda hastanede yatış gün sayısı, obez olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Obez hasta grubunda yoğun bakımda kalış süresi obez olmayan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada ölen hastaların hastanede

kalış süresi, taburcu olan hastaların hastanede kalış süresinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde ölen hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süre ortalaması, taburcu olan hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süre ortalamasından daha yüksek idi.

Literatürde VKI'nin influenza için de risk faktörü olduğu ve obez kişilerde diğer solunum yolu hastalıklarının daha ciddi seyrettiği görülmüştür (145). Özellikle H1N1 influenza pandemisinde obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (173). İnfluenza virusu ile enfekte obez farelerde, obez olmayan farelere göre altı kat daha yüksek ölüm gözlenmiştir. Ayrıca obez farelerde proinflamatuvar sitokinlerin (tümör nekroz faktörü α , interlökin 6 ve interferon α ve β) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (201). Kaliforniya'da 534 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada H1N1 ile enfekte olan 20 yaşın üzerindeki hastaların %51'inin obez olduğu saptanmıştır (202).

Şiddetli COVID-19 pnömonisinde görülen akciğer hasarının sadece virus kaynaklı değil, aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. 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 üretilmeye başlanır. COVID-19 hastalarına uygun tedavilerin amacı konağın oluşturduğu aşırı ve orantısız hiperinflamatuvar cevabı baskılamaktır. (203) Bu çalışmada hastaların %74,07'si metil prednizolon, %30,3'ü deksametazon, %10,6'sı tosilizumab, %4,41'i etanersept, %4,41'i pulse steroid tedavisi almıştır.

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 metil-prednizolon) 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 (204). Kolombiya'da COVID-19 pnömonisi olan 216 hastayla yapılmış bir çalışmada 111 hastaya, oksijen ihtiyacı geliştiği sırada yedi ila on gün boyunca intravenöz 6 mg deksametazon tedavisi uygulanmış. Diğer hastalara üç gün boyunca her gün 250 ila

500 mg yüksek dozda metilprednizolon ve sonrasında 14 gün boyunca her gün 50 mg oral prednizolon uygulanmış. Deksametazon grubundaki hastalarda daha yüksek bir oranda ARDS gelişmiştir (%26,1'e karşılık %17,1). Kortikosteroid başlandıktan 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 saptanmıştır (205). Çalışmamızda ise benzer şekilde, ölen hastaların sağ kalan hastalara göre daha uzun süre deksametazon, daha yüksek doz tosilizumab tedavisi ve pulse steroid tedavisi verildiği saptandı. Obez hastalarla, obez olmayan hastalar arasında antiinflamatuvar tedavi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Enfeksiyon hastalıklarında korunmada en önemli yollardan birisi de aşılama. Aşı ile bağışıklama özellikle obez hastalarda COVID-19 hastalığına bağlı ölüm oranlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (206). Obez hastalarda COVID-19 aşılı ile antikor yanıtlarını değerlendiren bir metaanalizde antikor titrelerinin obez grupta obez olmayan gruba göre düşük olduğu saptanmıştır (SMD =-0.228, %95 GA [-0.437,-0.019], $P < 0.001$). Bu metaanalizde aşırı kilolu veya obez olan kişilerde COVID-19 mRNA aşılama sonrasında obez olmayan kişilere göre daha düşük antikor titreleri gözlenmiştir. Obez hastalarda yağ dokusu kronik düşük dereceli inflamasyon oluşturması, T lenfosit ve makrofaj hücrelerinin olumsuz etkilenmesi nedeniyle antikor cevabı azaltmaktadır (207).

Çalışmamızda 3 doz ve üstü tam aşı 3 doz altı eksik aşı olarak kabul edildi. VKI normal olan hastaların %21'inin, obez hastaların %44,3'ünün eksik aşı yaptırdığı, VKI normal olan hastaların %25,3'ünün obez hastaların %42,1'inin tam doz aşı yaptırdığı saptanmıştır. Eksik aşılanan obez hastaların %13,3'ünde ölüm görülmüşken tam aşılanan obez hastaların %2,5'inde ölüm görülmüştür. Bununla birlikte obez olan ve aşı olmayan hastalarda ölüm oranı %93,9 (31/33) olarak saptanmıştır.

Güncel çalışmalara bakıldığında obezitenin COVID-19 pnömonisinde prognoza olumsuz etkisi görülmektedir (208, 209). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, literatür ile uyumlu olup, beklenen üzere, VKİ yüksek olan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 pnömonisiyle takip edilen özellikle komorbid hastalıkları olan obez hastalarda, hastanede yatış kararı ve sonraki klinik takipleri özenle yapılmalıdır.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, VKI (VKI) yüksekliğinin COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda tedavi süresi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve mortalite üzerine olan etkisi araştırıldı.

Obez hastalar ile obez olmayan hastaların yaş ortalamasının benzer olduğu, ölen hastaların yaş ortalamasının taburcu olan hastalardan yüksek olduğu saptandı. Yaş ilerledikçe mortalite riskinin arttığı görüldü.

Çalışmamızda hastaların çoğu obez (%43,54) ve kadın hastaydı (%53,51). Obez hasta grubunda en sık altta yatan hastalıklar sırasıyla; %68,6 DM, %33,8 hipertansiyon, %33,05 solunum sistemi hastalığı, %13,5 kronik böbrek hastalığı olarak saptandı. Obez hastalarda da benzer şekilde DM, HT ve KOAH anlamlı olarak yüksek oranda bulundu.DM, HT, KAH ve KBY ölen hastalarda daha yüksek oranda saptandı. Altta yatan ek hastalık varlığı obez hastalarda kötü klinik seyir ve mortalite açısından anlamlıydı.

Obez hastalarda lenfopeni ve trombositopeni görülme oranı ve tedavinin 7.veya 10. günlerinde değerlendirilen LDH ve CRP değerleri anlamlı oranda daha yüksekti. Başvuru günü değerlendirilen lenfosit, trombosit sayısı, kreatinin, LDH, ferritin, D-Dimer, PCT ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. HbA1c değeri obez hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş iken, ölen hastalar ve sağ kalanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Obez hastalarda akciğer tutulum oranları daha yüksekti, bununla ilişkili olarak mv ihtiyacının da arttığı görüldü.COVID-19 pnömonisi ile takip edilen hastalar da VKİ arttıkça servis ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde uzama görülmekle birlikte mortalitenin de arttığı görüldü. VKİ'nin artması COVID-19 hastalığı için kötü prognostik faktör olarak saptandı.

Anti-inflamatuvar tedavi süresi açısından obez ve obez olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ölen hastalara daha yüksek doz tosilizumab ve daha uzun süre pulse steroid verilmiştir.

Aşı yaptırmamış obez hastalarda mortalite yüksek saptandı. Aşılanmamış 33 hastanın %6'sının fazla kilolu %94'ünün obez olduğu saptandı. Obez hastalarda yaptırılan aşı sayısı arttıkça mortalitenin azaldığı saptandı.

Özet olarak, bu çalışmada COVID 19 pnömonisi ile takip edilen hastalarda VKİ'nin prognoza olan etkisi araştırılmış olup; obezitenin ağır klinik tabloya neden olduğu anlaşılmıştır. COVID-19 pandemisinde obez ve fazla kilolu kişilerde koruyucu önlemlerinin alınmasında, hastalık hakkında bilgilendirilmesinde daha dikkatli olunmalıdır. Obez hastalarda aşı uygulanmasının önemli olduğu vurgulanmalıdır. Kliniklerde hastaların takip ve tedavisinde VKİnin dikkate alınması önemlidir.

7.KAYNAKLAR

1. Shimizu K. 2019-nCoV, fake news, and racism. *The lancet*. 2020;395 (10225):685-6.
2. 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.
3. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25 (3):2000045.
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The lancet*. 2020;395 (10223):473-5.
5. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133 (7):377-82.
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020;109:102433.
7. 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.
8. Ryan DH, Ravussin E, Heymsfield S. COVID 19 and the patient with obesity—the editors speak out. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2020.

9. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U, Sundfør TM, Alexander J. Diets and drugs for weight loss and health in obesity—An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;140:111789.
10. Collaborators GO. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*. 2017;377 (1):13-27.
11. Organization WH. European health report 2018: More than numbers—evidence for all: World Health Organization. Regional Office for Europe; 2018.
12. Uccioli L, Monticone G, Russo F, Mormile F, Durola L, Mennuni G, et al. Autonomic neuropathy and transcutaneous oxymetry in diabetic lower extremities. *Diabetologia*. 1994;37 (10):1051-5.
13. Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian respiratory journal*. 2006;13 (4):203-10.
14. Králíková E. Koronavirus a Kouření. *Hygiena*. 2020;65 (2):78-9.
15. Yang Y, Wang L, Liu J, Fu S, Zhou L, Wang Y. Obesity or increased body mass index and the risk of severe outcomes in patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101 (1).
16. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen K-Y. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28 (2):465-522.
17. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1967;57 (4):933.
18. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*. 2020;24:91-8.
19. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Antón IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases. *Corona-and Related Viruses*. 1995:197-211.
20. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *The Nidoviruses*. 2006:163-73.

21. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, Horzinek MC, Spaan WJ. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1988;166 (2):415-22.
22. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*. 2019;16 (1):1-22.
23. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *Jama*. 2020;323 (8):709-10.
24. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395 (10224):565-74.
26. of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020;5 (4):536.
27. .Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020. 2020.
28. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145 (6).
29. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission dynamics should inform policy. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73 (Supplement_2):S170-S6.
30. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate* Hirsch MS Bloom. 2020;5 (1):873.
31. Fiegel J, Clarke R, Edwards DA. Airborne infectious disease and the suppression of pulmonary bioaerosols. *Drug discovery today*. 2006;11 (1-2):51-7.
32. Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: a commentary. *BMC infectious diseases*. 2019;19 (1):1-9.

33. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69 (14):411.
34. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA internal medicine*. 2020;180 (9):1156-63.
35. 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.
36. 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.
37. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203 (2):631-7.
38. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181 (2):281-92. e6.
39. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Current opinion in pharmacology*. 2006;6 (3):271-6.
40. 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.
41. 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.
42. Astuti I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14 (4):407-12.

43. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & growth factor reviews*. 2020;53:25-32.
44. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee S-S, Chakraborty C. Tocilizumab: a therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Archives of medical research*. 2020;51 (6):595-7.
45. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181 (7):1489-501. e15.
46. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;324 (8):782-93.
47. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical immunology*. 2020;215:108448.
48. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate medical journal*. 2021;97 (1147):312-20.
49. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*. 2020;7 (6):998-1002.
50. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323 (13):1239-42.
51. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Facila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21 (7):915-8.
52. 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.

53. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)—a Danish nationwide, register-based study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73 (11):e4025-e30.
54. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. 2020;368.
55. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395 (10223):514-23.
56. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26 (50):2101147.
57. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*. 2022;399 (10335):1618-24.
58. 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. *The lancet*. 2020;395 (10223):507-13.
59. Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese medical association*. 2020;83 (3):217.
60. 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.
61. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB, editors. *The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic*. Mayo Clinic Proceedings; 2020: Elsevier.
62. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of medicine*. 2020;14 (2):126-35.

63. Organization WH. Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021. World Health Organization; 2021.
64. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2022.
65. SARS-CoV WT. variants. May 25, 2022. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
66. Faria NR, Claro IM, Candido D, Franco LM, Andrade PS, Coletti TM, et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. *Virological*. 2021;372:815-21.
67. Brief TA. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. *Epidemiology*. 2020;7:1-13.
68. Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *Journal of medical virology*. 2022;94 (6):2376-83.
69. Meo S, Meo A, Al-Jassir F, Klonoff D. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25 (24):8012-8.
70. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*. 2020;323 (18):1843-4.
71. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368 (6490):489-93.
72. Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Ueno A, Miyajima Y, Kawago K, et al. Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients. *PloS one*. 2020;15 (12):e0243597.
73. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Science advances*. 2021;7 (1):eabd5393.

74. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*. 2020;382 (22):2081-90.
75. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71 (8):1937-42.
76. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome–related coronavirus 2: a narrative review. *Annals of internal medicine*. 2020;172 (11):726-34.
77. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Science translational medicine*. 2020;12 (546):eabc1931.
78. 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.
79. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020.
80. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020.
81. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020.
82. Fang Y, Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR *Radiology*. 2020;200432.
83. Graham Y, Hayes C, Mehrotra P, Spratt J, Siddle K, Cox J. Clinicians' perceptions of the quality of outsourced radiology and actions taken around perceived imaging errors in practice. *European radiology*. 2019;29:1649-54.

84. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323 (11):1061-9.
85. Xie J, Wang Q, Xu Y, Zhang T, Chen L, Zuo X, et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10 (2):1928-49.
86. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Bonilla H, Jagannathan P, Shafer RW. SARS-CoV-2 antiviral therapy. *Clinical microbiology reviews*. 2021;34 (4):e00109-21.
87. Furuta Y, Takahashi K, Fukuda Y, Kuno M, Kamiyama T, Kozaki K, et al. In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46 (4):977-81.
88. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, De Lamballerie X, Guedj J, Taburet A-M, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55 (8):907-23.
89. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, et al. Efficacy and safety of favipiravir in moderate COVID-19 pneumonia patients without oxygen therapy: a randomized, phase III clinical trial. *Infectious diseases and therapy*. 2021;10 (4):2489-509.
90. 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.
91. Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50 (9):611-9.
92. Kim AY, Gandhi R. COVID-19: Management in hospitalized adults. *Acesso em*. 2021;15.
93. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The lancet*. 2020;395 (10236):1569-78.

94. Gillenwater S, Rahaghi F, Hadeh A. Remdesivir for the treatment of Covid-19- preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383 (10):992.
95. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NC, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65 (5):e02428-20.
96. 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.
97. 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.
98. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396 (10259):1345-52.
99. Cokley JA, Gidal BE, Keller JA, Vossler DG, Reviewed, Committee abtAT, et al. Paxlovid™ Information From FDA and Guidance for AES Members. *Epilepsy Currents*. 2022;22 (3):201-4.
100. 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.
101. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2 (7):e393-e400.
102. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2 (6):e325-e31.

103. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65 (8):1006-12.
104. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2 (8):e474-e84.
105. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55 (5):105954.
106. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 (3).
107. Rezaei Tolzali MM, Noori M, Shokri P, Rahmani S, Khanzadeh S, Nejadghaderi SA, et al. Efficacy of tocilizumab in the treatment of COVID-19: An umbrella review. *Reviews in Medical Virology*. 2022:e2388.
108. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383 (24):2333-44.
109. Ahmed MH, Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*. 2020;2 (12):2637-46.
110. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. 2020;324 (13):1330-41.
111. Siemieniuk RA, Bartszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 2020;370.

112. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Mueller A, Nothacker M, Kley K, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 (8).
113. Group TRC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
114. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive care medicine*. 2022;48 (1):45-55.
115. Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenets V, et al. Tofacitinib reduces mortality in coronavirus disease 2019 Tofacitinib in COVID-19. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2021;69:102039.
116. 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.
117. 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.
118. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veesler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021;184 (12):3086-108.
119. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384 (3):229-37.
120. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2021.
121. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients

- with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2021;325 (12):1185-95.
122. 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.
 123. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4 (7): 1178–1191.
 124. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of intensive care*. 2019;9 (1):1-15.
 125. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, et al. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus on human skin: importance of hand hygiene in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73 (11):e4329-e35.

130. Wang Y, Tian H, Zhang L, Zhang M, Guo D, Wu W, et al. Reduction of secondary transmission of SARS-CoV-2 in households by face mask use, disinfection and social distancing: a cohort study in Beijing, China. *BMJ global health*. 2020;5 (5):e002794.
131. Leung NH, Chu DK, Shiu EY, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJ, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature medicine*. 2020;26 (5):676-80.
132. Lindsley WG, Derk RC, Coyle JP, Martin Jr SB, Mead KR, Blachere FM, et al. Efficacy of portable air cleaners and masking for reducing indoor exposure to simulated exhaled SARS-CoV-2 aerosols—United States, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70 (27):972.
133. Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *bmj*. 2021;375.
134. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323 (19):1915-23.
135. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit S, Lipsitch M, Cohen C, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *New England Journal of Medicine*. 2021;385 (16):1474-84.
136. Organization WH. World Health Organization DRAFT Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines—14 July 2020.
137. (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>).
138. 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.
139. Kaya O. COVID-19 AŞILARI. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*. 2021;28.
140. <https://www.gov.uk/government/publications/veep-vaccine-effectiveness-table-7-september-2021>.

141. Bakanlığı TS. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşeri Tıbbi rnler İmalathaneleri İyi İmalat uygulamaları (GMP) Kılavuzu, Versiyon. 2017;1.
142. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? American journal of epidemiology. 1996;143 (3):228-39.
143. Organization WH. Obesity and overweight. 2018: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Updated February. 2018;16.
144. Ford ND, Patel SA, Narayan KV. Obesity in low-and middle-income countries: burden, drivers, and emerging challenges. Annual review of public health. 2017;38:145-64.
145. Moser JAS, Galindo-Fraga A, Ortiz-Hernández AA, Gu W, Hunsberger S, Galán-Herrera JF, et al. Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. Influenza and other respiratory viruses. 2019;13 (1):3-9.
146. Investigators WMPP. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. Journal of clinical epidemiology. 1988;41 (2):105-14.
147. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. European journal of nutrition. 2015;54 (5):679-89.
148. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European journal of epidemiology. 2013;28 (2):169-80.
148. f.Bakanlığı TS. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara. 2019.
150. Kibria A, Muhammed G, Swasey K, Hasan MZ, Sharmeen A, Day B. Prevalence and factors associated with underweight, overweight and obesity among women of reproductive age in India. Global health research and policy. 2019;4 (1):1-12.

151. Narciso J, Silva AJ, Rodrigues V, Monteiro MJ, Almeida A, Saavedra R, et al. Behavioral, contextual and biological factors associated with obesity during adolescence: A systematic review. *PloS one*. 2019;14 (4):e0214941.
152. Kishi T, Elmquist J. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Molecular psychiatry*. 2005;10 (2):132-46.
153. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American college of cardiology*. 2014;63 (25 Part B):2985-3023.
154. Alpcan A, Durmaz ŞA. Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2015;6 (1):30-8.
155. Eldar S, Heneghan H, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for treatment of obesity. *International Journal of Obesity*. 2011;35 (3):S16-S21.
156. Khaodhiar L, McCowen KC, Blackburn GL. Obesity and its comorbid conditions. *Clinical cornerstone*. 1999;2 (3):17-31.
157. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26 (10):1417. e5-. e8.
158. Organization WH. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. 2017.
159. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Obezite-ve-DM-Klinik-Rehberi>
160. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661>
161. Goyal P, Ringel JB, Rajan M, Choi JJ, Pinheiro LC, Li HA, et al. Obesity and COVID-19 in New York City: a retrospective cohort study. *Annals of internal medicine*. 2020;173 (10):855-8.
162. Hendren NS, de Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of body mass index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation*. 2021;143 (2):135-44.

163. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of obesity with disease severity among patients with coronavirus disease 2019. *Obesity*. 2020;28 (7):1200-4.
164. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell metabolism*. 2021;33 (3):479-98.
165. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity*. 2020;28 (9):1600-5.
166. Covid C, Team R, Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, 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.
167. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16 (10):e0258154.
168. Wong MC, Huang J, Wang J, Chan PS, Lok V, Chen X, et al. Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *European journal of epidemiology*. 2020;35:673-83.
169. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human genomics*. 2019;13 (1):1-12.
170. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69 (24):759.
171. Kang Z, Luo S, Gui Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Obesity is a potential risk factor contributing to clinical manifestations of COVID-19. *International journal of obesity*. 2020;44 (12):2479-85.
172. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisko T, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19: analysis of early data from New York City. *Obesity*. 2020;28 (9):1606-12.

173. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clinical obesity*. 2020;10 (6):e12403.
174. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*. 2020;15 (11):e0241955.
175. 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).
176. Theodoros E, Georgia A, Vassilios L, editors. *Disturbances of Acquired Immunity in Hemodialysis Patients*. *Seminars in Dialysis*; 2007.
177. Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R, et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19–Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023;46 (4):890-7.
178. 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.
179. 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.
180. Boulet L-P, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respiratory medicine*. 2012;106 (5):651-60.
181. Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *Journal of Human Hypertension*. 2021;35 (10):935-9.
182. Aghili SMM, Ebrahimipur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2021;45 (5):998-1016.

183. Martínez-Colón GJ, Ratnasiri K, Chen H, Jiang S, Zanley E, Rustagi A, et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Science Translational Medicine*. 2022;14 (674):eabm9151.
184. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395 (6704):763-70.
185. Valencia I, Peiro C, Lorenzo O, Sanchez-Ferrer CF, Eckel J, Romacho T. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1161.
186. Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic syndrome and COVID 19: endocrine-immune-vascular interactions shapes clinical course. *Endocrinology*. 2020;161 (10):bqaa112.
187. 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;29:100639.
188. Zhang Q, Wei Y, Chen M, Wan Q, Chen X. Clinical analysis of risk factors for severe COVID-19 patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020;34 (10):107666.
189. Sumer S, Ural O, Aktug-Demir N, Cifci S, Turkseven B, Kilincer A, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19 Cases Followed in Selcuk University Faculty of Medicine/Selcuk Universitesi Tip Fakultesi Hastanesi'nde Izlenen COVID-19 Olgularinin Klinik ve Laboratuvar Ozellikleri. *Klinik Journal*. 2020;33 (2):122-8.
190. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*. 2021;26 (3):107-8.
191. Park S-Y, Kim J-H, Kim H-J, Seo B, Kwon OY, Chang HS, et al. High prevalence of asthma in elderly women: findings from a Korean national health database and adult asthma cohort. *Allergy, asthma & immunology research*. 2018;10 (4):387-96.

192. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;164:108214.
193. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8 (10):823-33.
194. Zhu Z, Mao Y, Chen G. Predictive value of HbA1c for in-hospital adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2021;15 (6):910-7.
195. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes care*. 2020;43 (7):1392-8.
196. House N, Holborn H, Wc L. ICNARC report on COVID-19 in critical care. *ICNARC*. 2020;17:1-26.
197. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *MedRxiv*. 2020:2020.04.08.20057794.
198. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Annals of internal medicine*. 2020;173 (10):782-90.
199. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395 (10229):1054-62.
200. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: a dose-response meta-analysis. *Metabolism*. 2021;117:154373.
201. Smith AG, Sheridan PA, Harp JB, Beck MA. Diet-induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. *The Journal of nutrition*. 2007;137 (5):1236-43.

202. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52 (3):301-12.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D. Our world in data. Coronavirus (COVID-19) deaths. 2021.
207. Ou X, Jiang J, Lin B, Liu Q, Lin W, Chen G, et al. Antibody responses to COVID-19 vaccination in people with obesity: A systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2022.
208. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarossi A, Manicardi V, et al. Diabetes and COVID-19 testing, positivity, and mortality: A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;191:110051.
209. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2020;12 (1):1-12.

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU (Tez konu onay formunun akademik kurula gönderildiği form örneği eklenmelidir)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	
Eğitim Kurumu:	
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	

1-Tez Başlığı/Konusu:
2-Araştırma sorusu:
3-Araştırmanın amacı:
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:
8- Araştırma hipotezi:
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı
Kontrol edilmiştir ve uygundur.
İmza