



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ACİL SERVİS COVID-19
BİRİMİNDE COVID-19 PCR TESTİ POZİTİF SAPTANAN
HASTALARIN AŞILANMA DURUMLARININ HASTANE
YATIŞ VE ÖLÜM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ÇİFTÇİ

ANTALYA, 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP

ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ACİL SERVİS COVID-19
BİRİMİNDE COVID-19 PCR TESTİ POZİTİF SAPTANAN
HASTALARIN AŞILANMA DURUMLARININ HASTANE
YATIŞ VE ÖLÜM ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ÇİFTÇİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem YİĞİT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2022

TEŞEKKÜRLER

Tez danışmanlığımı üstlenmiş ve bu sürecin her aşamasında bana destek olmasının yanında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özlem YİĞİT'e;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyesi hocalarıma

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve zor anlarımda her zaman yanımda olacaklarından emin olduğum hemşire sağlık memuru ve tüm acil servis çalışanlarına ;

Meslek hayatımda zevk almamın sebebi olan bacanağım Mehmet ARIKAN , Koray YILDIRIM , Çağrı SARIKAN , Okan KAYA , Aykut YARAN , Azmi ARSLAN , Fulya KALAYCIOĞLU ,Ali ŞİMŞEK , Muhammed BEKMEZ, Ramazan SARAL'a

Bana mesleği öğreten Ramazan , Hanife , Şeyda , Gülşen , Güray, Cem ,Tahir, Didem sevgili kıdemlilerime ;

Her zaman yanımda olan değerli ailem Zeki ÇİFTÇİ , Şerife ÇİFTÇİ , Barış ÇİFTÇİ, Cansu ÇİFTÇİ'ye

Hayatımda hep yanımda olan bestlerim Feyza ÇİFTÇİ ve Aschill'e

Sonsuz teşekkürler

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viroloji	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etiyoloji	5
2.4. Patofizyoloji	6
2.4.1. Histopatolojik Bulgular	7
2.5. Klinik Bulgular	7
2.5.1. Fizik Muayene	7
2.5.2. Laboratuvar Bulguları	8
2.5.3. Görüntüleme Bulguları	8
2.6. Hastalığın Şiddet Ayrımı	11
2.7. Tanı	11
2.7.1. Moleküler Testler	11
2.7.2. Seroloji Testleri	12
2.8. Tedavi ve Yönetim	12
2.8.1. Antiviral İlaçlar	12
2.8.2. Monoklonal Antikor İlaçlar	13
2.8.3. Diğer İlaçlar	13
2.9. COVID-19 Aşısı	14

3. MATERYAL ve METOT	16
3.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	16
3.2. Dışlanma Kriterleri.....	16
3.3. İstatistik Değerlendirmesi.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA	28
5.1. Sonuçlar.....	32
5.2. Sınırlılıklar.....	33
6. ÖZET.....	34
7. ABSTRACT.....	36
8. KAYNAKLAR	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüs konak hücreğine bağlantı [9].....	4
Şekil 2. Koronavirüs elektron mikroskop görüntüsü [19].....	6
Şekil 3. COVID-19 postmortem akciğer dokusu [26]	7
Şekil 4. COVID-19 hastasının akciğer grafisi [36].....	9
Şekil 5. COVID-19 pozitif hastalarda BT bulguları [39].....	10
Şekil 6. PCR cihazı	12
Şekil 7. Yüksek Akış oksijen destek cihazı	14



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19'un bazı varyantları [1]	4
Tablo 2. COVID-19 BT bulgularının sınıflandırılması.....	10
Tablo 3. Hastaların demografik verileri	18
Tablo 4. Ek hastalıkların dağılımı	18
Tablo 5. Hastaların sonlanımlarının dağılımı.....	19
Tablo 6. Hastaların aşılama durumları	19
Tablo 7. Hastaların yaşlarına göre 1 aylık ve 6 aylık mortalite ilişkisi	20
Tablo 8. 1 aylık mortaliteyi etkileyen ek hastalıkların çoklu varyasyon analizi... 20	
Tablo 9. 6 aylık mortaliteyi etkileyen ek hastalıkların çoklu varyasyon analizi... 21	
Tablo 10. Aşılama durumuna göre mortalitenin karşılaştırılması.....	22
Tablo 11. Hastaların aşı durumuna göre sonlanımlarının karşılaştırılması.....	24
Tablo 12. Hastaların tam doz aşı olma durumuna göre; 1 aylık mortalite, 6 aylık mortalite ve sonlanımlarının karşılaştırılması	25
Tablo 13. Hastaların aşı tercihlerine göre; 1 aylık mortalite, 6 aylık mortalite ve sonlanım ilişkisi	26
Tablo 14. Yaş gruplarına göre hastaların aşıları ve mortalite durumları	27

KISALTMALAR

AS: Acil Servis

COVID-19: Koronavirüs 2019 Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RNA: Ribonükleik Asit

SARS: Şiddetli akut solunum yolu sendromu

SPO2: Parsiyel oksijen satürasyonu

TNF: Tümör nekroz faktör

Tx: Transplantasyon

1. GİRİŞ

Koronavirüs, 2019 yılı itibariyle hayatımıza giren ve tüm dünyada etkisini göstererek pandemiye yol açan bir virüstür. Virusun yol açtığı covid19 enfeksiyonu dünya çapında 6 milyon kişinin ölümü gibi katastrofik sonuçlar doğurmuştur. Bu durum 1918 de yaşanan influenza salgınından etkindir [1].

Sağlık Bakanlığı tarafından, Ekim 2022 döneminin ikinci yarısında vaka sayısı 22887, vefat sayısı 64, iyileşen hasta sayısı 23101 kişi olarak açıklanmıştır. Ülkemizdeki toplam vaka sayısı 16.976.729 kişi olarak açıklanırken, toplam vefat sayısı 101.327 kişi olarak belirtilmiştir [2].

Acil servisler (AS), başvuran kişilerde kısa sürede uygun şekilde müdahale edilmez ise morbidite veya mortalite ile sonuçlanacak durumların varlığını değerlendirildiği, hastaların akut tanı ve tedavisinin yapıldığı, aynı zamanda toplum sağlığını ilgilendiren durumlara müdahale edilen ve acil tıp uzmanları tarafından yönetilen alanlardır [3].

Acil servisler pandemi sürecinde ilk başvuru noktası olarak, akut müdahale gereken durumların ayrımı, acil triyaj uygulaması ile öncelikli tedavi gereken hastaların belirlenmesi, resüsitasyon ve solunum desteği gereken hastalara doğru girişimlerin yapılması, hastaların solunum yolu patolojilerine ait ayırıcı tanılarının gerçekleştirilmesi ve hastaların akut dönemde takip edilmesi için önemli görevler almıştır. Pandeminin erken dönemlerinden başlayarak, en yoğun hasta başvurusunun olduğu zamanlarını da içeren tüm süreç boyunca, hastalar ile ilk karşılaşılana, ayırıcı tanılarının ve gereksinimlerinin belirlendiği ve ihtiyaçlarına göre akut yönetimlerinin yapıldığı en önemli müdahale alanı olarak AS'ler görülmüştür [4].

Covid-19 pandemisi sürecinde sağlık hizmetlerinin sunumunda ciddi sıkıntılar yaşanmıştır. Salgın nedeniyle dolan hastaneler kapasitelerini aşan hasta yüküyle karşı karşıya kalmış, bu arada diğer hastalıklarla ilgili gerekli takip ve tedavilerin yürütülmesinde de ciddi aksaklıklar yaşanmıştır. Enfeksiyöz etkenlerle oluşan bir pandeminin seyrinin değiştirilmesi ve salgının önüne geçilmesinde toplumsal aşılama önemli bir silahtır. Aşılama ile toplumda virüsün yayılımının azaltılması, virüsün bulaştığı kişilerde ölümcül olabilen veya hastane yatışı gerektirecek

tabloların ortaya çıkmasının önlenmesi ve daha hafif seyirli bir hastalık tablosuyla enfeksiyonun geçirilmesi mümkün olmaktadır. Bu sayede hastaneler üzerindeki yük azalıp, sağlık sisteminin sıkıntı yaşadığı girdaptan çıkarılması sağlanmıştır. Hâlihazırda kullanım onayı almış aşular ülkemizde de ücretsiz olarak uygulanmaktadır.

Bu çalışmada semptomatik hastalık şüphesi ile acil servise başvuran ve pozitif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile COVID-19 tanısı konan kişilerdeki aşılama durumlarının araştırılması amaçlanmıştır. Kişinin aşı olup olmadığı, hangi aşıyla aşılandığının öğrenilmesi ile aşılamanın hastaneye yatış ve ölüm üzerindeki etkisini saptamak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Koronavirüs, insan ve hayvanları enfekte eden önemli bir patojendir. Koronavirüs tarafından oluşturulan Koronavirüs 2019 hastalığı (COVİD-19), ilk olarak 2019 yılında tanımlandığı için bu adı almıştır. Hastalık tanımlandıktan sonra pnömoni bulguları ile ölümcül sonuçlar doğurarak dünyayı etkileyen bir salgın olarak devam etmiştir. Hastalık 2020 yılının Şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir [5].

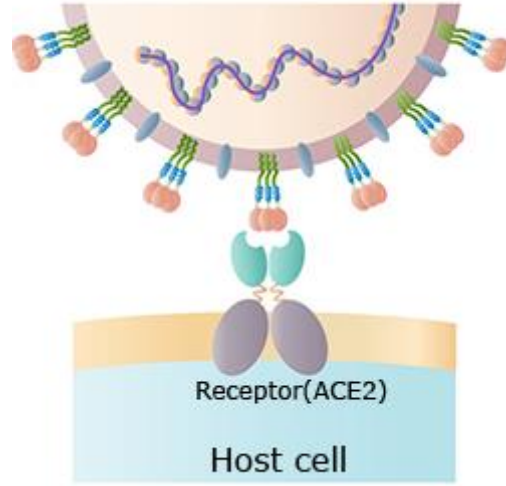
COVİD-19, şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS) meydana getiren bir etkidir. Pandemi sonrasında dünyada demografik verilerin değişmesine ve 6 milyondan fazla kişinin hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Çin'in Wuhan bölgesinde ağırlıklı olarak solunum yolu etkilenmeleri ile kendini göstermeye başlayan hastalık, dünyaya geneline yayılmış ve 11 Mart 2020 yılında DSÖ tarafından küresel salgın ilan edilmesiyle takibi ve tedavisi için planlamalar yapılmıştır. Küresel anlamda, sağlık, ekonomi ve sonrasında geçim kaynaklarında kayıp gibi global etkiler görülmüştür. Salgın döneminde görülen mutant organizmalar ile ikinci, üçüncü dalgalar gelişmiş ve bunlar ile etkilenimler sürmüştür [1].

2.1.Viroloji

COVİD-19 hastalığına neden olan virüs, pozitif ribonükleik asit (RNA) içeren genetik materyal barındıran bir virüstür. Tüm genomu incelendiğinde beta-koronavirüs ailesinin alt grubu olduğu görülmektedir. Yapılan taksonomik sınıflandırmaya göre SARS Cov-2 olarak adlandırılmaktadır [6].

COVİD-19 üzerine yapılan araştırmalarda, RNA sekansları ile yaralarda gözlenen virüslerin RNA sekansları arasında benzerlik saptanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda ilk bulaş kaynağının yarasalar mı yoksa başka bir mekanizma üzerinden mi gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir [7].

COVİD-19 virüsü, konağa girişi sırasında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 reseptörlerini kullanmaktadır. Virüs üzerinde bulunan spike proteinleri, reseptöre bağlanmayı sağladıktan sonra hücre içine girişte serin proteaz enzimleri rol oynarlar [8].



Şekil 1. Koronavirüs konak hücre sine bağlantı [9]

COVID-19 virüsü, viral fonksiyonları üzerinde etki oluşturan ve oluşturmeyen farklı mutasyonlar ile görülmektedir. Bu değişimler, popülasyon üzerinde yayılım hızı, mortalite ve semptomlar yönünden farklılıklar meydana getirmektedir. DSÖ tarafından görülen varyantlar Yunan Alfabesine göre sınıflandırılmıştır [10].

Tablo 1. COVID-19'un bazı varyantları [1]

İsim	Kod	Özellik
Alfa	B.1.1.7	Ekim 2020 yılında İngilterede görülen varyanttır
Beta	B.1.135	İlk olarak Güney Afrika'da saptanmıştır.
Gamma	P.1	2021 Ocak ayında Brezilya'da tanımlanmıştır.
Delta	B.1.617.2	2020 Aralık ayında Hindistan'da tanımlanmıştır.
Omicron	B.1.1.529	Kasım 2021'de Güney Afrika'da tanımlanmıştır.

2.2.Epidemiyoloji

Jeolojik yayılımda ilk vaka, Çin'in Hubei bölgesinde yer alan Wuhan kentinde 2019 yılının son döneminde görülmüştür. Sonraki dönemde yayılım ile dünya çapında 500 milyon üzerinde tanımlanmış vaka görülmüştür. Avrupa ve Amerika'da yapılan seroprevalans çalışmaları ile yanlış negatif ve yanlış pozitif saptanan vakaların seropozitif olarak kabul edilmesi durumunda güncel insidans parametrelerinin 10 kat artacağı ön görülmektedir [11-13].

İsviçre’de yapılan bir çalışmada, Nisan ve Mayıs 2022 tarihleri arasında seroprevelans miktarı %4,8 olarak saptanmıştır. Seropozitif hastaların ise büyük çoğunluğunu 5-9 yaş ve 65 yaş üstündeki bireyler oluşturmaktadır [11].

Birleşik Devletler’de gerçekleşen ve 2020 yılının Mart ve Mayıs aylarında gözlenen seroprevelans vakalarının incelendiği bir çalışmada, incelenen katılımcıların %55,3’ünü kadınlar, %7,5’ini 18 yaşının altındaki bireyler, %36,2’sini 65 yaşının üzerindeki bireyler oluşturmaktadır [12].

Birleşik Devletler’de gerçekleşen bir başka çalışmada Eylül 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasındaki seroprevelans durumları incelenmiştir. Bu süreç içerisinde yapılan analizlerde ülkede Omicron varyantının baskın hale geldiği, hastaların sürveyans protokolleri dışında kalacak şekilde asemptomatik veya teşhis edilmemiş olduğu vurgulanmaktadır. Bu teşhis güçleştirici durumlara karşı toplumsal taramalar ile araştırma yapılması gerekmektedir [13].

COVID-19 virüsü, insandan insana doğrudan bulaş göstermekte ve solunum yolunda enfeksiyon meydana getirmektedir. 2 metrelik mesafe içinde partiküller ile viral yük aktarılmaktadır. Öksürük, konuşma veya hapsirik ile aktarım olabilir. İnfekte partiküllerin mukozalara direkt teması sonrasında bulaş gerçekleşir [14].

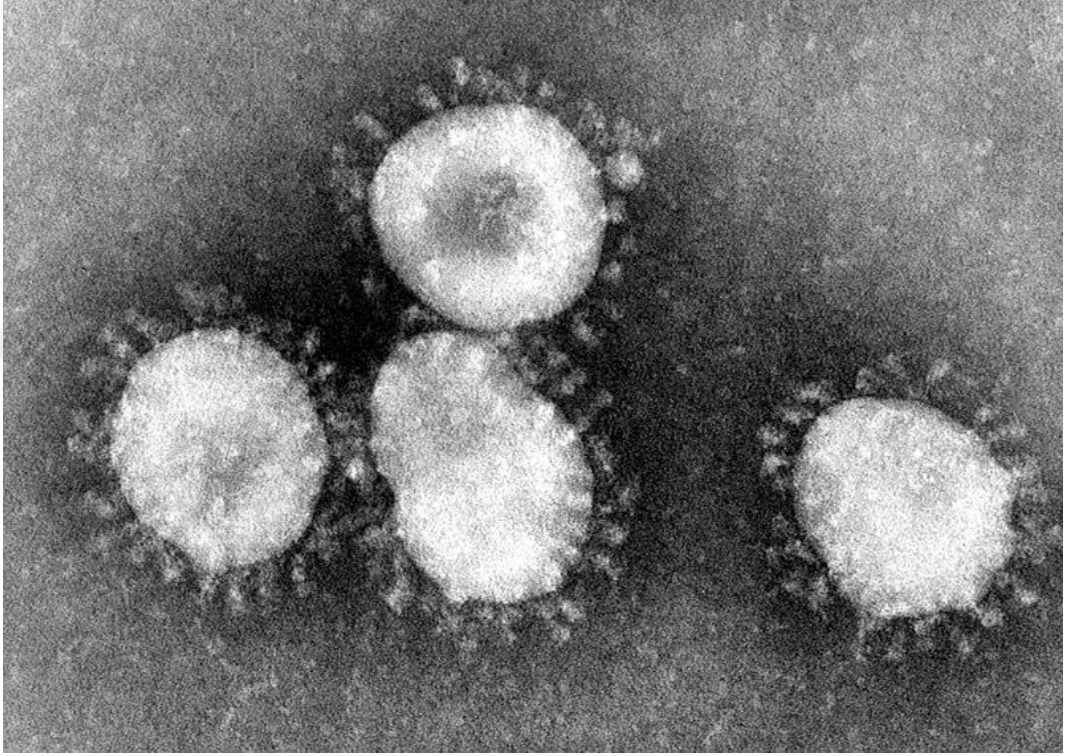
Bunun yanı sıra, COVID-19 için respiratuvar sistem dışındaki dışkı, kan, oküler sekresyon ve meni dahil olmak üzere birçok farklı sıvı içinde viral genom keşfedilmiş olmasına rağmen bulaş üzerine etkisi gösterilmemiştir [15, 16].

2.3.Etiyoloji

Koronavirüs ailesi, zarflı ve spike glikoproteinleri olan elektron mikroskopisinde taç benzeri bir görüntü veren yapıdadır. Pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Dört cins birleşerek bu aileyi oluşturmaktadır [1]:

- Alfa koronavirüsler
- Beta koronavirüsler
- Delta koronavirüsler
- Gamma koronavirüsler

Betakoronavirüs ailesi 5 alt gruba ayrılmaktadır. Alfa ve beta ailesine ait koronavirüsler sıklıkla yarasa ve rodent grubu canlılarda gözlenmektedir. İnsanda Ortadoğu akut solunum yolu sendromu ve Şiddetli akut solunum yolu sendromu etkeni olarak gözlenmişlerdir [17, 18].



Şekil 2. Koronavirüs elektron mikroskop görüntüsü [19]

2.4.Patofizyoloji

Koronavirüs yapısal olarak spike, zarf, glikoprotein, nükleokapsid, zar proteini ve yapısal olmayan ve yardımcı proteinler tarafından oluşturulmaktadır. Konakçı hücreye giriş için yüzey bölgesinde yer alan spike proteinleri alt birimleri ile kolayca bağlantıyı sağlar [20].

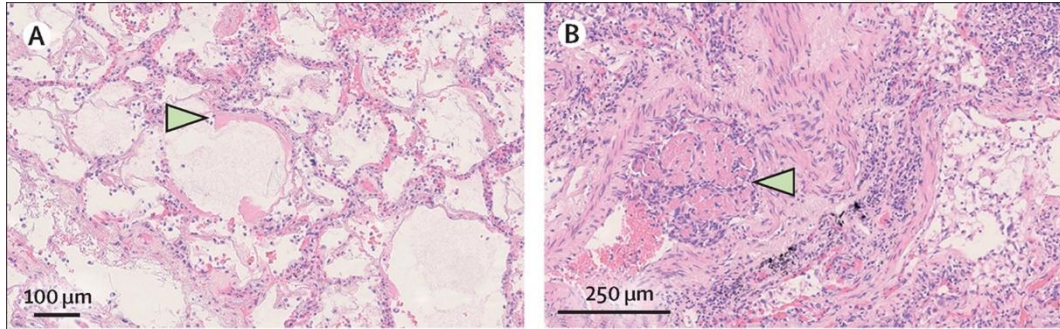
Spike proteinin S1 alt birimi hem konakçıya girişi hem de antiserum ve aşı yanıtını oluşturmaktadır [21]. ACE-2 reseptörleri, bağlanma bölgesidir. Enfeksiyon meydana gelmesi için önemli bir peptid noktayı oluşturmaktadır. Ancak bu bölgede meydana getirilen blokaj veya inhibitör ajanlar hastalığa yakalanma ve enfeksiyon şiddeti üzerine etkisizdir [22]. ACE-2 reseptörleri ve spike proteinlerini kullanarak hücre içine giren COVID-19, akciğerdeki tip 2 epitel hücrelerini etkilemektedir. Ancak ACE-2 reseptörü; üst özefagus, ileum, miyositler, böbrek ve üretral

hücrelerinde de gözlenmektedir. Bu bölgeden hücre içine giren virüsler, viral replikasyonlarında transmembran serin proteaz 2 proteinini kullanmaktadır [8].

COVID-19 hastalığında meydana gelen pnömoni için erken ve geç olmak üzere iki faz mevcuttur, erken fazda virüsün direkt etkileri görülmektedir. Geç fazda ise tetiklenen immün mekanizmalar nedeniyle meydana gelen hasarlar gözlenmektedir. Geç fazda immün sistem elemanlarından T hücreleri, monosit ve nötrofillerin salgıladığı tumor nekroz faktörü (TNF) alfa, interlökin (IL) 1, 6, 1 β , 8 ve 12'nin ve interferon (IFN) gamanın tetiklediği inflamasyona bağlı hasarlar gözlenir [23, 24].

2.4.1. Histopatolojik Bulgular

COVID-19 testi pozitif çıkan hastaların otopsileri ile elde edilen çok merkezli bir akciğer dokusu analizinde, vakaların %87'sinde tipik yaygın alveolar hasar özellikleri gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, alveoler bölgelerde genellikle tip 2 pnömosit hiperplazisi, hava yolu inflamasyonu ve hiyalin membran varlığı bulunmaktadır. Hastaların %42'sinde büyük damar trombüsü varken, trombosit (CD61 pozitif) ve fibrin mikrotrombüsü vakaların %84'ünde saptanmıştır [25].



Şekil 3. COVID-19 postmortem akciğer dokusu [26]

2.5. Klinik Bulgular

COVID-19 semptomları ortalama olarak 5.1 gün içinde görülmeye başlayıp, ortalama 11.5 gün boyunca devam etmektedir [27]. Hastaların %17,9'u ile %33,3'ü asemptomatik olarak seyretmektedir [28].

2.5.1. Fizik Muayene

Semptomatik hastalarda en sık saptanan semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı iken, daha az sıklıkla boğaz ağrısı, anosmi, anoreksi, halsizlik, miyalji ve ishal gözlenmiştir. Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada vakaların %70'inde ateş,

öksürük, nefes darlığı, %36'sında miyalji ve %34'ünde baş ağrısı olduğu görülmüştür [29].

Hastalarda görülen semptomlar kendilerini akut komplikasyonlar ile gösterebilir:

- Solunum yetmezliği: Hastaların ileri enfektif durumlarında gelişen kısa nefes alma ve dispne durumunu takiben akut respiratuvar distress sendromu görülebilir. Birleşik Devletler'de yapılan geniş çaplı bir araştırmada, semptomların 8. Gününde bulguların solunum yetmezliğine ilerleyebileceği, hastaların %12,3'ünde mekanik ventilasyon ihtiyacının gelişebileceği belirtilmektedir [16].
- Kardiyak hasar: sıklıkla aritmiler, miyokard hasarı, kalp yetmezliği ve şok tablosu olarak kendini göstermektedir [30].
- Tromboembolik komplikasyonlar: derin ven trombozları ve pulmoner arter trombozları sık görülmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda %10-40 arasında değişen sıklıklarda görülebilir [31].
- Nörolojik komplikasyonlar: Ensefalopati, özellikle kritik hastalarda COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur; örnek olarak, hastanede yatan hastaların bir serisinde, üçte birinde ensefalopati bildirilmiştir [32].

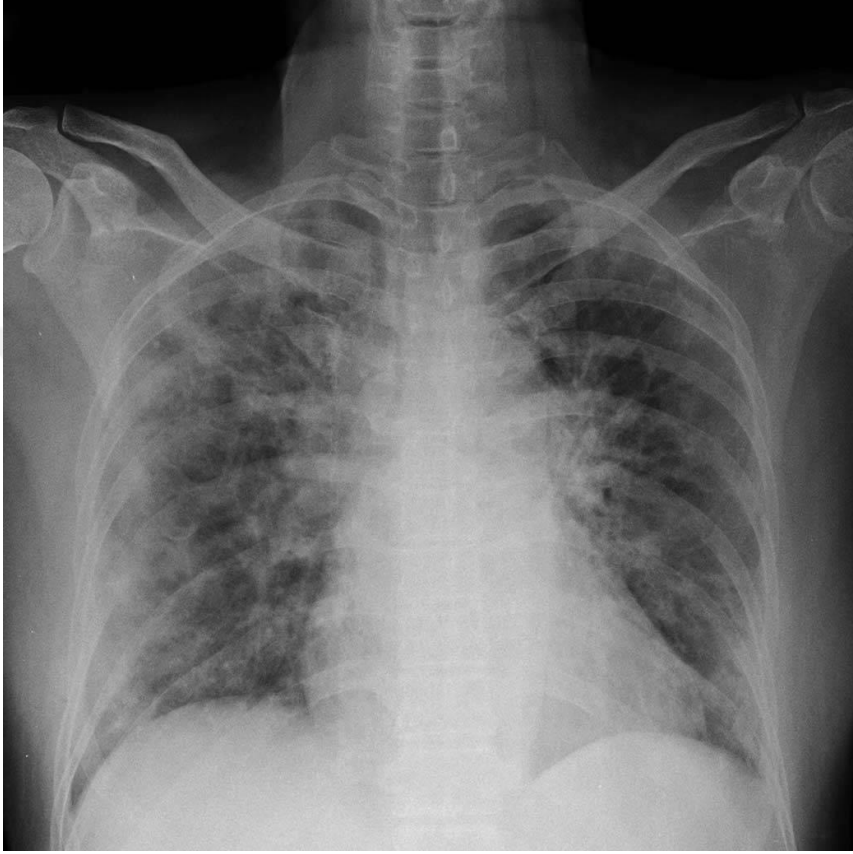
2.5.2. Laboratuvar Bulguları

Çin'de COVID-19'lu 8697 hastanın klinik özelliklerini değerlendiren geniş bir meta-analiz çalışmasında; lenfopeni (%47,6), yüksek C-reaktif protein seviyeleri (%65,9), yüksek kardiyak enzimler (%49,4) ve anormal karaciğer fonksiyon testleri olduğu (%26,4) gözlenmiştir. Gözlenen diğer anormallikler arasında lökopeni (%23,5), yüksek D-dimer (%20,4), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (%20,4), lökositoz (%9,9), yüksek prokalsitonin (%16,7) ve anormal böbrek fonksiyonu (%10,9) bulunmaktadır [33].

2.5.3. Görüntüleme Bulguları

Akciğer grafisi hastalığın erken döneminde veya hafif hastalık durumunda normal olarak saptanabilir. Hong Kong'ta yapılan retrospektif bir analizde, hastaların %20'sinde akciğer grafisi bulgusu saptanmamıştır. Ancak yaygın, bilateral periferik ve alt bölgelerde yerleşen konsolidasyon opasiteleri enfeksiyonu takiben 10-12. Günlerde gözlenebilir [34].

Bir grup hastada nadir olarak gözlenen pnömotoraks akciğer grafisi ile tanı almaktadır. İspanya genelinde acil servislerde değerlendirilen 70.000'den fazla COVID-19 hastasının retrospektif bir incelemesinde, 40 hastada (% 0.56) spontan pnömotoraks saptanmıştır [35].



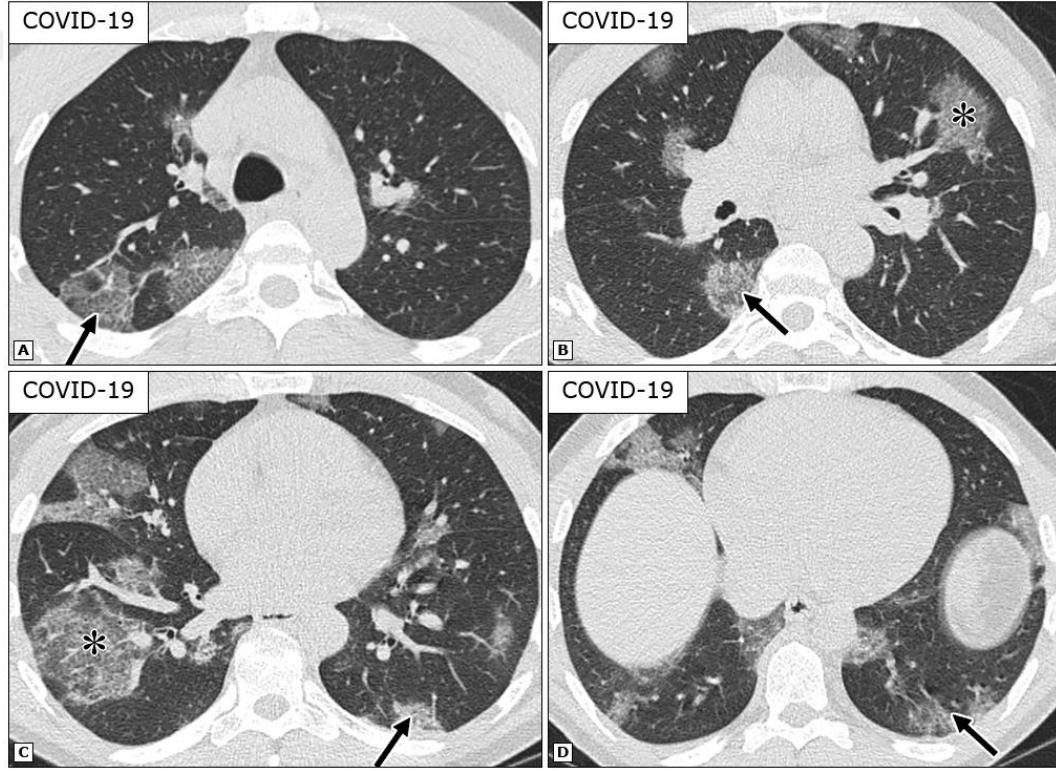
Şekil 4. COVID-19 hastasının akciğer grafisi [36]

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri akciğer grafilerine göre daha duyarlı ve özgül yöntemdir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Radyoloji Derneği, toraks BT'sinin COVID-19'un taranması veya teşhisi için kullanılmamasını ve yönetim için gerektiğinde hastanede yatan hastalar için saklanması önermiştir [37].

COVID-19 hastalarında yapılan BT görüntülemelerinde saptanan bulgular [38]:

Tablo 2. COVID-19 BT bulgularının sınıflandırılması

Sınıflama	Yorum	Bulgu
Tipik görüntüleme	COVID-19 için yüksek özgüllük içeren görüntüleme	Periferel bilateral konsolidasyon alanları, halo bulgusu
Belirsiz görüntüleme	COVID-19 için belirsiz özellikler içeren görüntüleme	Multifokal tek taraflı diffüz veya periferel konsolidasyon
Atipik görüntüleme	COVID-19 pnömonisi bulguları içermeyen görüntüleme	İzole lobar veya segmental konsolidasyon
Pnömoni yok	Pnömoni bulguları içermeyen görüntüleme	



Şekil 5. COVID-19 pozitif hastalarda BT bulguları [39]

2700 COVID-19 hastası üzerinde yapılan BT incelemesinde saptanan anormallikler [40]:

- Buzlu cam opasifikasyonları – % 83
- Karma konsolidasyonlu buzlu cam opasifikasyonları – %58
- Bitişik plevral kalınlaşma – %52
- İnterlobüler septal kalınlaşma – %48

- Hava bronkogramları – %46

2.6.Hastalığın Şiddet Ayrımı

Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan analizlerde, hastaların klinik bulguları, biyokimyasal ve radyolojik verileri ile sınıflandırma yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre [1]:

- Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişiler.
- Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anosmi veya disguzi gibi herhangi bir COVID-19 semptomu olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan kişiler
- Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu hastalığına ilişkin klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) \geq %94 olan kişiler
- Ağır hastalık: Oda havasında (SpO_2) \leq %94 olan kişiler; beraberinde arteriyel oksijenin kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı, (PaO_2/FiO_2) <300 , solunum frekansı >30 nefes/dk veya akciğer infiltratları $>$ %50 olan belirgin takipne
- Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan akut solunum sıkıntısı sendromunun gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilir.

2.7.Tanı

2.7.1. Moleküler Testler

Standart tanı yöntemi olarak, viral genomun PCR kullanılarak saptanması uygulanmaktadır. Burun ve ağızdan alınan örneklemelerde, bronkoalveolar lavajda ve tükürük üzerinde incelemeler yapılmaktadır [41].



Şekil 6. PCR cihazı

2.7.2. Seroloji Testleri

Hastada yapılan antikor testi ile COVID-19'a ait olan antikorların varlığının ispatlanmasına dayanmaktadır. COVID-19 üzerine yapılan geniş tabanlı sürveyans çalışmalarında temel tanı yöntemini oluşturmaktadır. Ticari olarak üretilmiş test kiti ile yapılmaktadır. Serolojik testlerde özgüllük ve duyarlılık yönünden sınırlamalar mevcuttur. Bununla birlikte, geçmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tanımlayabilen, özgüllüğü %99'dan yüksek ve duyarlılığı %96 olan bir antikor testi Hastalık İzlem Merkezi tarafından geliştirilmiştir [1].

2.8. Tedavi ve Yönetim

Hastaların tedavisinde destek ve monoklonal antikor ilaçlar ile antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Antiviral ilaçlar olarak molnupiravir, paxlovid, remdesivir, monoklonal antikorlar olarak barisitinib, tacolizumab ve anti-inflamatuvar ilaçlar acil kullanım onayları alınarak kullanıma geçmiştir [42].

2.8.1. Antiviral İlaçlar

Molnupiravir, geniş spektrumlu bir antiviral ilaç olarak başlangıçta influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Mevcut faz çalışmaları sonrasında COVID-19 hastalarında yatış ve ölümden azalma gösterdiği için kullanıma geçmiştir [43].

Faz 3 çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları, molnupiravir ile erken tedavinin, hafif ila orta derecede, laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19'lu, aşılanmamış riskli yetişkinlerde hastaneye yatma veya ölüm riskini azalttığını saptamıştır [43].

Remdesivir daha önce in vitro SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite sergileyen geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. Yakın zamanda yayınlanan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, hastanede yatmayan risk altındaki COVID-19 hastalarında 3 günlük remdesivir kürü ile tedavi edildiğinde plaseboya göre %87 daha düşük hastaneye yatış veya ölüm riski gösterilmiştir [44].

2.8.2. Monoklonal Antikor İlaçlar

Bamlanivimab ve Etesevimab, güçlü anti-spike nötralize edici monoklonal antikorlardır. Bamlanivimab, COVID-19'lu iyileşen bir hastadan elde edilen plazmadan türetilen nötralize edici bir monoklonal antikordur. REGN-COV2 gibi, SARS-CoV-2'nin spike proteinini hedefler ve SARS-CoV-2'yi nötralize ettiği ve insan olmayan primatlarda viral replikasyonu azalttığı gösterilmiştir [45]. BLAZE-1'in Faz 3 bölümünden elde edilen veriler yayınlanmayı beklemektedir, ancak ön bilgiler tedavinin hastaneye yatma ve ölüm riskini %87 oranında azalttığını göstermektedir. Bamlanivimab/etesevimab'ın ilgili yeni SARS-CoV-2 varyantları üzerindeki etkisine ilişkin in vitro veriler, tutulan aktiviteyi ortaya koymaktadır [46].

2.8.3. Diğer İlaçlar

Akciğerlerde meydana gelen inflamasyonun kontrolü için kortikosteroid ajanlar kullanılmaktadır. Deksametazon kullanımının invazif mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı, ancak herhangi bir solunum desteği almayan hastalarda etkisinin olmadığı gösterilmiştir [47].

Tocilizumab çeşitli romatolojik hastalıklar için endike olan bir anti-IL -6 reseptörü alfa reseptörü monoklonal antikordur. Bu ajanın kullanımına ilişkin veriler karışıktır. 294'ü tocilizumab ve 144'ü plasebo almak üzere randomize edilmiş, ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan 438 hastayı içeren randomize bir kontrol çalışması, tosilizumabın klinik durumda anlamlı bir iyileşmeye dönüşmediğini veya 28 günlük mortaliteyi düşürmediğini göstermiştir [48].

Solunum yetmezliği görülen hastalarda, hastanın ihtiyacına uygun şekilde oksijen desteği yapmak önemlidir. SPO2 değerini 92-96 arasında tutmak için nazal kanüller veya solunum maskeleri kullanılabilir. Klinik ve semptomatik iyileşme görülmeyen ve oksijen açlığı derinleşen hastalarda, yüksek akışlı oksijen tedavileri, mekanik

ventilasyon ve entübasyon kullanılabilen diğer tedavi yöntemleri arasındadır [35].



Şekil 7. Yüksek Akış oksijen destek cihazı

2.9.COVID-19 Aşısı

DSÖ tarafından hastalığın yayılımının kontrol edilmesi için çeşitli aşuların kullanılmasına izin verilmiştir. DSÖ tarafından yapılan son güncelleme sonrasında 199 aşının prelinik çalışmalarda, 172 aşının ise klinik çalışma fazlarında olduğu belirtilmektedir. Bu aşı gruplarının %32'sini protein üniteleri bulunan aşular oluştururken, %23'ü RNA aşuları, %13'ünü viral vektörler ve %13'ünü inaktif virüs aşuları oluşturmaktadır [49].

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan verilere göre ülkemizde 1 doz aşı uygulanan kişi sayısı 57.939.938 iken, 2 doz uygulanan kişi sayısı 53.175.663 ve 3 doz uygulanan kişi sayısı 28.220.243 olarak belirtilmiştir. Toplumda iki doz aşı uygulama oranı %85,67 olarak belirtilmektedir [2].

DSÖ tarafından onaylanan mRNA aşularından birisi Pfizer-BioNTech firması tarafından üretilen aşıdır. Bu, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 12 yaş ve üzerindeki kişiler için onaylanmış tek değerlikli bir aşıdır ve 6 aydan 11 yaşına kadar olan çocuklar için acil kullanım izni kapsamında mevcuttur [50].

Moderna firması tarafından üretilen mRNA temelli COVID-19 aşısı ise, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 18 yaş üzerinde kullanım izni verilmiş ve 6 ay üstü bireylerde acil kullanım izni verilmiştir [51].

Halk sağlığı perspektifinden bakıldığında, pandeminin kontrol altına alınması ve COVID-19 virüsünün yayılımını kontrol altına almak için uygulanan önlemlerin yanı sıra aşılarda önemli bir faktörü oluşturmaktadır. Aşılama sonrasında bedende gelişen nötralle edici antikorlar sayesinde insan bedeninde enfeksiyona karşı bir savunma oluşturulmuş olur. DSÖ verilerine göre dünya çapında 12 milyardan fazla dozda COVID-19 aşısı uygulanmıştır [1].



3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde, 1 Haziran 2021-31 Ağustos 2021 arası 3 aylık dönemde Covid-19 PCR testi alınan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21 Aralık 2021 Tarihinde 70904504/820 sayısı ile alınan izin ile uygulandı.

Hastaneye başvuran ve 3 aylık dönemde Covid-19 PCR testi pozitif çıkan hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden toplandı. Bilgi yönetim sisteminden hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), eşlik eden hastalıkları (Diyabet, hipertansiyon, astım, kronik akciğer hastalığı, malignite, transplantasyon, koroner arter hastalığı), hastaneye yatış durumları, yoğun bakım yatışı ve ölüm varlığı ve aşılama durumları hazırlanan çalışma formuna kaydedildi.

Tam aşılı hastalar Pfizer/Biontech aşısı için minimum 2 doz intramüsküler yolla uygulanmış ve Sinovac aşısı için minimum 2 doz intramüsküler yolla uygulanmış olarak kabul edildi [52, 53].

3.1.Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşının üzerinde olma
- COVID-19 PCR testinin pozitif olması
- Aşılama verilerine ulaşılması

3.2.Dışlanma Kriterleri

- Verilerine ulaşılmayan hastalar
- 18 yaş altındaki hastalar

3.3.İstatistik Değerlendirmesi

Çalışma verileri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 ve MedCalc 20.110 programları ile analiz edildi. Numerik veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (interquartile range (IQR)), frekans veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Numerik veriler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ANOVA ve T-test, frekans veriler için ise Pearson Chi-square ve Fischer's Exact testleri kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ile gerçekleştirildi.

Tüm hipotezler iki yönlü olarak kuruldu ve p değeri 0,05 altında olanlar anlamlı analiz olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 2963 hasta dâhil edildi. Bu hastaların 1504 (%50,76)'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 38,08±15,26 (minimum: 18 maksimum 96) olarak görüldü.

Tablo 3. Hastaların demografik verileri

Özellik	n	%
Toplam	2963	100,00
Cinsiyet		
Erkek	1459	49,24
Kadın	1504	50,76
Yaş		
Minimum	18	
Maksimum	96	
Ortalama	38,08	
SD	15,26	

Hastalarda en sık gözlenen ek hastalık hipertansiyon (410 kişi, %13,84) olarak saptandı. Hastaların ek hastalık dağılımları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalık	n	%
Diyabetes Mellitus	284	9,58
Hipertansiyon	410	13,84
KAH	196	6,61
Transplantasyon	39	1,32
Malignite	66	2,23
KOAH	147	4,96
Diğer*	106	3,58

Diğer: İmmünsüpresif ilaç kullanımı olan romatolojik hastalıklar

Takip edilen hastaların 2685'i (%90,62) acil servisten taburcu edilirken diğerlerinde yatırılarak tedavi uygulandı. Hastaların servis veya yoğun bakım yatışları Tablo 5.'de gösterilmiştir. Mortalite takiplerinde 66 (%2,23) hastanın ilk 1 ayda, 21 (%0,71) hastanın ise 1-6 ay arasında mortalite ile sonlandığı görüldü.

Tablo 5. Hastaların sonlanımlarının dağılımı

Sonlanım	n	%
Taburcu	2685	90,62
Servis yatışı	196	6,61
Yoğun bakım yatışı	38	1,28
Servis sonrası yoğun bakım yatışı	44	1,48
Mortalite		
Sağ	2876	97,06
0-1 ay	66	2,23
1-6 ay	21	0,71

Hastaların aşılama durumlarına bakıldığında, 1534 hastanın (%51,77) herhangi bir aşı olmadığı, 19 hastanın ise (%0,64) hangi aşığı olduğunu bilmediği görüldü. Hastaların aşı dağılımları Tablo 6'daki gibidir.

Tablo 6. Hastaların aşılama durumları

Özellik	n	%
Aşısız	1534	51,77
Biontech 1 Doz	517	17,45
Biontech 2 Doz	207	6,99
Sinovac 1 Doz	131	4,42
Sinovac 2 Doz	495	16,71
Sinovac ve Biontech 1'er doz	3	0,10
Sinovac 2 doz, Biontech 1 doz	25	0,84
Sinovac 3 Doz	32	1,08
Bilinmiyor	19	0,64

Katılımcıların yaşları ile mortaliteleri arasında yapılan karşılaştırmada, 1 aylık ve 6 aylık mortalitenin yaşla birlikte arttığı gözlemlendi ($p < 0,0001$). Ölüm gerçekleşen hastaların yaş ortalaması 67.2 ± 16.47 iken ölüm olmayan grupta yaş ortalaması 37.2 ± 14.33 olarak bulundu

Tablo 7. Hastaların yaşlarına göre 1 aylık ve 6 aylık mortalite ilişkisi

	1 Ayda mortalite	6 Ayda mortalite
r	0,3101	0,3317
R2	0,09614	0,11
p değeri	<0,0001	<0,0001

Hastaların 1 aylık mortalite bulguları ile ek hastalıkları arasında yapılan çoklu varyasyon analizinde, DM (Diyabetes Mellitus), HT (Hipertansiyon), KAH (Koroner arter hastalığı), Tx (Transplantasyon), malignite, KOAH (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ve diğer hastalıklar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 8). Hastaların 6 aylık mortalite bulguları ile ek hastalıkları arasında yapılan çoklu varyasyon analizinde, DM, HT, KAH, Tx, malignite, KOAH ve diğer hastalıklar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 9).

Tablo 8. 1 aylık mortaliteyi etkileyen ek hastalıkların çoklu varyasyon analizi

Korelasyon	Odds Oranı	Tahmin	SD	%95 Güven Aralığı	P Değeri
A: 1 Aylık Mortalite	0,008263	-4,796	0,2074	-5,228 - -4,412	<0,0001
B : Dm	2,349	0,8542	0,3001	0,2609 - 1,440	0,0044
C : HT	3,556	1,269	0,346	0,5826 - 1,942	0,0002
D : KAH	2,263	0,8166	0,3295	0,1693 - 1,466	0,0132
E : Tx	2,139	0,7603	0,602	-0,5558 - 1,859	0,2065
F : Malignite	3,042	1,113	0,4332	0,2001 - 1,915	0,0102
G : Koah	1,794	0,5842	0,359	-0,1532 - 1,262	0,1036
H : Diğer	3,41	1,227	0,372	0,4601 - 1,927	0,001

Tablo 9. 6 aylık mortaliteyi etkileyen ek hastalıkların çoklu varyasyon analizi

Korelasyon	Odds Oranı	Tahmin	SD	%95 Güven Aralığı	p Değeri
A: 6 Aylık Mortalite	0,007999	-4,828	0,2057	-5,256 - -4,447	<0,0001
B : Dm	1,622	0,4834	0,2809	-0,07518 - 1,028	0,0853
C : HT	4,377	1,476	0,3133	0,8612 - 2,092	<0,0001
D : KAH	2,452	0,8969	0,3048	0,2983 - 1,496	0,0033
E : Tx	5,624	1,727	0,4735	0,7631 - 2,634	0,0003
F : Malignite	6,406	1,857	0,37	1,108 - 2,564	<0,0001
G : Koah	1,784	0,5791	0,3469	-0,1279 - 1,238	0,095
H : Diğer	8,686	2,162	0,3089	1,544 - 2,759	<0,0001

Ölüm gerçekleşen toplam 87 kişinin 25'i (% 28.7) aşısız, 42'si (%48.3) tam doz sinovac aşılı, 10'u (%11.5) aşı durumu bilinmiyor, 6'sı (%6.9) tam doz biontech aşılı, 4'ü (%4.6) eksik doz aşılı olduğu saptandı. Aşı durumu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,0001$, Tablo 10).

Tablo 10. Aşılama durumuna göre mortalitenin karşılaştırılması

	Mortalite N (%)	
	Yok	Var
Aşısız	1509 (52,5)	25 (28,7)
Eksik Doz aşılı*	647 (22.5)	4 (4.6)
Tam doz Biontech*	201 (7)	6 (6.9)
Tam doz Sinovac*	510 (17.7)	42 (48.3)
Bilinmiyor	9 (0.3)	10 (11.5)
Toplam	2876	87
p	<0,0001	

*Eksik Aşı: Tek doz biontech, sinovac, ya da 1'er adet sinovac ve biontech aşısı olanlar ve aşı durumu bilinmeyenler eksik aşı olarak gruplanmıştır.

=Tam doz sinovac veya biontech aynı aşıdan en az 2 doz yaptırmış hastaları ifade eder.

Takip edilen hastaların 2685'i (%90,62) acil servisten taburcu edilirken diğerlerinde yatırılarak tedavi uygulandı. Yoğun bakım yatışı gerçekleşen 82 hastanın 33'ü (%40.2) aşısız, 38 'i (%46.3) tam doz Sinovac aşılı olduğu saptandı . Servis yatışı gerçekleşen 196 hastanın 85 i (%43.4) aşısız , 77'i (%39.3) tam doz Sinovac aşılı olduğu saptandı . Aşı durumu ile hastaneye yatış arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,0001$, Tablo 11).



Tablo 11. Hastaların aşı durumuna göre sonlanımlarının karşılaştırılması

	Sonlanım N (%)		
	Taburcu	Servis	Yoğun Bakım
Aşısız	1416 (52.7)	85 (43.4)	33 (40.2)
Eksik Doz aşı*[*]	628 (23.4)	21 (10.7)	2 (2.4)
Tam doz Biontech**^{**}	194 (7.2)	10 (5.1)	3 (3.7)
Tam doz Sinovac***^{***}	437 (16.3)	77 (39.3)	38 (46.3)
Bilinmiyor	10 (0.4)	3 (1.5)	6 (7.3)
Toplam	2685	196	82
p	<0,0001		

*Eksik Aşı: Tek doz biontech, sinovac, ya da 1'er adet sinovac ve biontech aşısı olanlar ve aşı durumu bilinmeyenler eksik aşı olarak gruplanmıştır.

=Tam doz sinovac veya biontech aynı aşından en az 2 doz yaptırmış hastaları ifade eder.

İki doz ve üzeri aşı yapılan hastalar ile aşı olmayan veya tek doz aşı olan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada, aşı durumu bilinmeyenler hesaplama dışında bırakıldı. 1 aylık mortalite için odds oranı 0,16, 6 aylık mortalite için odds oranı 0,17 ve hastanede yatırılarak takip için odds oranı 0,33 olarak saptandı.

Tablo 12. Hastaların tam doz aşılı olma durumuna göre; 1 aylık mortalite, 6 aylık mortalite ve sonlanımlarının karşılaştırılması

Aşı Durumu					
	Eksik aşı ve aşısız	2 doz ve üstü aşılı	Odds oranı	%95 GA	p
1 Aylık Mortalite					
Var	20	40	0,167	0,09494-0,2864	<0,0001
Yok	2162	722			
6 Aylık Mortalite					
Var	27	50	0,1784	0,1100-0,2871	<0,0001
Yok	2155	712			
Sonlanım					
Yatış	140	129	0,3364	0,2609-0,4349	<0,0001
Taburcu	2042	633			

*Eksik Aşı: Tek doz biontech, sinovac, ya da 1'er adet sinovac ve biontech aşısı olanlar ve aşı durumu bilinmeyenler eksik aşı olarak gruplanmıştır.

=Tam doz sinovac veya biontech aynı aşından en az 2 doz yaptırmış hastaları ifade eder.

Hastalara uygulanan aşılar markalarına göre gruplandırıldı. Aşılama protokolü olarak kabul edilen, minimum 2 aşı uygulaması yapılan hastalar arasında karşılaştırma yapıldı. 2 doz Sinovac aşısı uygulanan hastalarda 1 aylık mortalitenin odds oranı 1,7, 6 aylık mortalitenin odds oranı 2,16 ve hastanede yatırılarak tedavi edilmenin odds oranı 3,59 olarak saptandı.

Tablo 13. Hastaların aşı tercihlerine göre; 1 aylık mortalite, 6 aylık mortalite ve sonlanım ilişkisi

Aşı Durumu					
	Sinovac*	Biontech**	Odds oranı	%95 GA	p
1 Aylık Mortalite					
Var	24	6	1,707	0,7148 - 4,002	0,2441
Yok	471	201			
6 Aylık Mortalite					
Var	30	6	2,161	0,8924 - 4,941	0,0833
Yok	465	201			
Sonlanım					
Yatış	96	13	3,591	1,988 - 6,435	<0,0001
Taburcu	399	194			

*: 2 doz Sinovac aşısı uygulanan, **: 2 doz Biontech aşısı uygulanan

Hastalar yaş gruplarına göre dağılımı yapıldı, mortalite durumları arasında karşılaştırma yapıldı. 18-44, 45-60 ve 61-80 yaş grupları arasında aşı uygulama türleri arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 14, 19-44: <0,0001, 45-60: <0,0001, 61-80 p=0,0001).

Tablo 14. Yaş gruplarına göre hastaların aşıları ve mortalite durumları

Yaş Grupları	18-44	45-60	61-80	>81
Toplam hasta N (%)	2121 (71.6)	549 (18.5)	255 (8.6)	38 (1.3)
AŞISIZ	1260 (59)	225 (41)	42 (17)	7 (18)
Tam doz Biontech	129 (6)	69 (13)	7 (3)	2 (5)
Tam doz Sinovac	204 (10)	142 (26)	182 (71)	24 (63)
Eksik aşı*	528 (25)	113 (20)	24 (9)	5 (14)
Toplam ölüm N (%)	12 (13.8)	13 (14.9)	42 (48.3)	20 (23)
AŞISIZ	7 (58)	7 (54)	7 (17)	4 (20)
Tam doz Biontech	0	2 (15)	2 (5)	2 (10)
Tam doz Sinovac	2 (17)	3 (23)	27 (64)	10 (50)
Eksik aşı*	3 (25)	1 (8)	6 (14)	4 (20)

*Eksik Aşı: Tek doz biontech, sinovac, ya da 1'er adet sinovac ve biontech aşısı olanlar ve aşı durumu bilinmeyenler eksik aşı olarak gruplanmıştır.

=Tam doz sinovac veya biontech aynı aşıdan en az 2 doz yaptırmış hastaları ifade eder.

=Yaş grupları içindeki hastaların aşı durumlarının % değerleri kendi yaş grubu içindeki oranı temsil etmektedir.

5. TARTIŞMA

Acil servis, COVID-19 pandemisi döneminde hastaların ilk başvuruları ve acil müdahaleleri yönünden önemli bir merkez halini almıştır. Birleşik Devletler’de yapılan bir çalışmada, pandeminin ilk döneminde acil servis başvurularında dramatik bir düşüş görülürken, sonraki dönemlerde artış gerçekleşerek pandemi öncesi dönemin %80’lerine ulaşmıştır. Özellikle hasta sayılarında artışın görüldüğü dalgalarda ön saftan tedaviye etkisi olan en önemli birimlerden birisi acil servislerdir [54].

Tseng ve arkadaşları tarafından yapılan ve acil servislerdeki hasta eğitimlerinin incelendiği çalışmada, 2020 yılındaki acil servise gelen hastalar incelenmiştir. Kontrol amaçlı olarak 2019 yılındaki acil servis başvuruları takip edilmiştir. Acil servise başvuran hastaların %50,4-52,6’sını erkek hastalar oluştururken, %47,4-49,6’sını kadınlar, %52,7-56’lık kısmını 18-64 yaş arasındaki yetişkin hastalar oluşturmaktadır [55].

Guan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 1099 katılımcının olduğu çalışmada hastaların yaşları ortalaması 47 olarak saptanırken, katılımcıların %41,9’unu kadın hastalar oluşturmaktadır. Hastalarda en sık görülen ek hastalık %14,92 ile HT olarak saptanmıştır [56]. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama yaşları 56 olan 138 hastanın %54,3 erkek olarak saptanmıştır. Hastalarda en sık saptanan ek hastalık HT olarak belirtilmiştir [30].

Çalışmamızda, acil servise başvuran 2963 hasta incelenmiş, bu hastaların %50,76’sını kadınların oluşturduğu, yaş ortalamasının genç olduğu ve en sık karşılaşılan ek hastalığın %13,84 oranla HT olduğu görülmüştür. Çalışmamızda saptanan cinsiyet dağılımı literatür ile uyumlu olarak gözlenirken, yaş ortalamasının daha küçük saptanmasının çalışmanın gerçekleştiği bölgenin sosyodemografik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalarda en sık saptanan bulgu olan HT, literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olarak gözlenmiştir.

Tenforde ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve aşılama ile hastalık arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada, ortalama yaşları 59 olan 4513 katılımcı incelenmiştir. Katılımcıların %48,8’ini kadın hastalar oluşturmaktadır.

Katılımcıların 1700'ü tam aşıldır, bu hastaların %60,9'u Biontech aşısı kullanırken, %39,1'inde Moderna tarafından geliştirilen mRNA aşısı mevcuttur [57].

Uzun ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve Türkiye'de aşılamanın sonuçlarının incelendiği çalışmada, %44,5 katılımcının hiç aşısı yokken, %32,7 katılımcıda 2 doz Sinovac, %3,3 katılımcıda iki doz Biontech aşısının uygulandığı görülmüştür. Aşılması olmayan hastalarda daha az ek hastalık olmasına rağmen daha fazla hastanede takip gerekliliği geliştiği gözlenmiştir. Ek hastalık sayısı arttıkça yaş ve yoğun bakım yatışları da arttığı saptanmıştır [58].

Yiğit ve arkadaşları tarafından COVID-19 aşısı sonrasında hastaların klinik durumlarının incelendiği çalışmada, hastaların %48,1'i aşısız olarak saptanmıştır. %9,3 hastada tek doz Sinovac, %5,6 hastada tek doz Biontech aşısı mevcut iken, %20,4 hastada 2 veya daha fazla doz Sinovac ve %13 hastada 2 doz veya daha fazla Biontech aşısı uygulaması mevcuttur [59].

Çalışmamızda takip ettiğimiz hastaların %51,77'sinde aşı uygulaması saptanmazken, %6,99'unda 2 doz Biontech aşısı, %17,45'inde tek doz Biontech aşısı uygulaması vardı. Hastaların %16,71'inde 2 doz Sinovac aşısı mevcut iken, %4,42'sinde tek doz Sinovac aşısı uygulandığı görülmüştür.

Literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü gibi, aşısız hasta sayısı ülkemizde daha az görülürken, ülkemizdeki hastalarda aşılama dağılımları çalışmamızdaki saptadığımız bulgular ile benzer gözlenmiştir. Aşılama dağılımları kişilerin tercihleri kadar ülkelerin aşıları elde etme süreçleri ile ilişkili olarak şekillenmiştir.

Djharuddin ve arkadaşları tarafından COVID-19 ilişkili ölümler üzerine etki eden ek hastalıkların analizi yapılmıştır. En yaygın ek hastalık olarak %42,31 oranla HT hastalığı saptanmıştır, bunu ikinci sıklıkta %30,77 ile kardiyovasküler hastalıklar ve %28,21 oranla DM izlemiştir. Hastalarda saptanan HT, KAH ve DM durumunun mortalite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir [60]. Hastalarda saptanan ek hastalıklar arasındaki analizde ise, DM ve obezite varlığında olmayan kişilere kıyasla mortalite oranı daha yüksek (Rölatif risk 1,3) iken, DM hastalarına göre

kardiyovasküler hastalığı olanlarda risk daha düşük gözlenmiştir (rölatif risk: 1,1) [61].

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz DM, HT, KAH, Tx, malignite ve KOAH gibi ek hastalıkları taşıyan bireylerde 1 aylık ve 6 aylık mortalite anlamlı ölçüde artarken, bu artışı 1 aylık dönemde en çok etkileyen parametre olarak malignite (1 aylık: $0,063\pm 0,018$, $p=0,0004$) saptandı. 6 aylık dönemde ise Tx hastalarında diğer parametrelere göre mortalite oranı daha yüksekti (6 aylık: $0,152\pm 0,026$, $p<0,0001$).

Literatürde de görüldüğü gibi, HT, DM, KAH gibi hastalıkların varlığı mortaliteyi arttırmaktadır. Çalışmamızda, immün sistemin etkilendiği diğer iki hasta grubu olan malignite ve Tx hastalarında da mortalitenin arttığı gözlenmiştir.

Demetriou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 2015-2020 yılları arasında meydana gelen mortalite analizleri ile pandeminin etkisinin değerlendirildiği çalışmada, erkeklerde mortalitenin kadınlardan daha yüksek oranda görüldüğü saptanmış, Fransa, Slovenya ve İsrail’de ileri yaş gruplarında mortalitede artış, Ukrayna’da genç yaş gruplarında ise mortalitede azalma gözlenmiştir. Peru’da ise genç gruplarda bile önemli ölçüde ölüm gözlendiği bildirilmiştir [62].

Ahrenfelt tarafından gerçekleştirilen çalışmada, cinsiyet ve yaşın COVID-19 hastalarındaki ölüm üzerine etkisi incelendiğinde, erkeklerde ölüm riskinin daha yüksek olduğu ve Avrupa bölgesindeki ülkelerde benzer dağılımlar görüldüğü vurgulanmıştır [63]. Elo ve arkadaşları tarafından Birleşik Devletler’de gerçekleştirilen çalışmada, tüm etnik ve cinsiyet gruplarında salgının üçüncü döneminde ileri yaşlardaki mortalite azalması gençlere oranla daha yüksek gözlenmiştir [64].

Yanez ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 2,4 milyarlık nüfus üzerinde 6 haftalık (Nisan 2020) veri analizinin yapıldığı çalışmada, 54 yaş ve üstü bireylerin, 54 yaşından küçük bireylere göre 8,1 kat daha fazla mortalite ile sonuçlandığı saptanmıştır. 65 yaş üstü bireylerde bu oran 62,1 kat olarak gözlenmiştir [65].

Çalışmamızda acil servise başvuran hastaların 1 aylık ve 6 aylık takipleri sonrasında mortaliteleri incelendi. Mortalitenin her iki dönemde de yaşla birlikte attığı saptandı ($p<0,001$, ve $p<0,001$). Literatürdeki çalışmalarda hastaların yaşla birlikte daha fazla mortal ilerlediğini göstermektedir. COVID-19 pandemisinin farklı dönemlerinde farklı şekilde değişimler görünse de en fazla mortalitenin ileri yaşta ve erkek hastalarda görüldüğü gözlenmiştir.

Watson ve arkadaşları tarafından yapılan ve aşı uygulamasının birinci yılında mortalite üzerine etkilerinin incelendiği modelleme çalışmasında, dünya çapında aşıli COVID-19 ölümlerinin tüm COVID-19 ölümlerine oranı %38,3 olarak saptanmıştır. Uygulanan araştırma modelinde aşılama sayesinde önlenen ölüm oranı tüm ölüm oranının %63 olarak hesaplanmıştır [66].

Birleşik Devletler Hastalık Kontrol Merkezi tarafından yayınlanan raporda, 21 Eylül 2021 itibariyle 182 kişinin tam aşıli olduğu, yapılan bir kohort çalışmasına göre 19625 geriatric hastanın mRNA aşısı sonrasında, aşılınmayanlara oranla anlamlı ölçüde daha düşük ölüm oranı görüldüğü saptanmıştır [67]. Ölüm oranlarının yaşa ve cinsiyete göre standartlaştırılması sonrasında COVID-19 aşısı uygulanan kişilerin, aşısız kişilere göre daha düşük mortalite gözleendiği görülmüştür. Biontech aşısı için 1. Dozdan sonra mortalitedeki düşüş oranı 0,41 ikinci dozdan sonra ise 0,34 olarak sağlanmıştır [68].

Çalışmamızda, hastaların tam doz aşılınmış olması hastane yatışını 0,6 oranda düşürdüğü saptandı. 1 aylık mortalite aşısızlara göre 0,44 kat olurken 6 aylık mortalite görülmesi ise aşısız hastalara göre 0,46 kat olarak saptandı. Ülkemizde uygulanan aşilar arasında yapılan karşılaştırmada ise Sinovac uygulanan hastalarda 1 aylık mortalite oranı Biontech aşıli hastalara göre 1,41 kat iken, 6 aylık mortalite oranı 1,19 kat ve hastanede yatırılarak takip oranı 1,3 kat olarak saptandı.

Çalışmamızda en çok ölümün 61-80 ve 81 yaş üzerindeki hastalarda (sırasıyla 42 ve 20) gerçekleştiği görüldü. Bu yaş gruplarında tam doz aşı uygulaması diğer yaşlara göre fazlaydı ve daha çok inaktif aşı ile aşılama yapılmıştı. 61-80 yaş grubunda %71, 81 yaş üstü grupta %63 oranında hasta inaktif aşı ile aşılınmış iken daha genç yaş gruplarında bu aşı ile aşılama oranı %10 ile %26 idi. Toplam ölümlerin en çok inaktif aşı uygulanan yaş grubunda gerçekleşmiş olması,

bu hastaların aşılmasına rağmen ölümün engellenemediğini göstermektedir. Bu hasta grubunda aşısız olan kişi sayısı daha az olduğu için oransal olarak aşılı hastalar daha fazla ölüyor yanılıgısına düşmemek doğru olacaktır. Zira tam doz aşılama oranının oldukça az olduğu genç yaş gruplarında gerçekleşen az sayıdaki ölümün büyük oranda aşısız olan hastalarda görüldüğü gösterilmiştir. 18-44 yaş grubunda gerçekleşen toplam 12 ölümün, 10 tanesi aşısız veya tam doz aşılama oranı düşük kişilerde gerçekleşmiştir. Hastalara uygulanan mRNA aşısının, inaktif aşıya göre daha etkin konuma sağladığı gözlenirken, hastaların tam doz aşılanmış olmasının aşısız olanlara göre mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Bu bulgular literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır.

Suthar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Birleşik Devletler’de uygulanacak olan aşılama politikasında %10’luk bir iyileşmenin hastaların mortalitesinde %8 ve hastalık insidansında %7’lik bir düşüş yaşatacağı öngörülmüştür [69].

5.1.Sonuçlar

Acil serviste takip edilen COVID-19 hastalarının sonlanımları incelendiğinde, hastaların 1 aylık mortalitesi %2,23 iken 6 aylık mortalitesi %2,94 olarak gözlemlendi. Hastaların %51,77’sinin aşısının olmadığı gözlenirken, en sık tercih edilen aşı Sinovac olarak saptandı. Katılımcıların ortalama yaşı $38,08 \pm 15,26$ olarak hesaplandı ve yaş ile birlikte 1 ve 6 aylık mortalitenin anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Hastalarda en sık saptanan ek hastalık HT ve ikinci sırada ise DM olarak gözlemlendi. Hastaların ek hastalık taşıması mortaliteyi arttırmakta olduğu görülürken malignite hastalarının 1 aylık mortalitesi diğer hastalıklara göre daha yüksek saptandı. Tx gerçekleştirilen hastaların 6 aylık mortalitesi diğer hastalık gruplarına göre daha yüksek gözlemlendi.

Tam aşılama yapılmış olan hastalarda hastaneye yatış oranı yapılmayanlara göre 0,66, 1 aylık mortalite oranı aşısızlara göre 0,36 ve 6 aylık mortalite oranı aşısızlara göre 0,36 olarak gözlemlendi. Hastaların tam doz aşılanması durumunda aşılanmamış veya tam doz aşısı bulunmayanlara göre 1 aylık mortaliteleri 0,16 kat, 6 aylık mortaliteleri 0,17 kat ve hastane yatış oranları 0,33 kat olarak görüldü.

Sinovac aşısı olan hastalarda saptanan ölüm oranının literatüre göre yüksek olmasının temen nedeni olarak hastaların ileri yaşta olması olarak değerlendirildi

Ülkemizde kullanılan Sinovac aşısının kullanımı, Biontech aşısının kullanımına göre 1 aylık mortalitede 1,7 kat, 6 aylık mortalitede 2,16 kat ve hastanede yatırılarak takip gerekliliğinde 3,59 kat etkin gözlemlendi.

5.2.Sınırlılıklar

Çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması veri kaybına ve verilerin nitelikli olarak takibinin yapılamamasına neden olmaktadır, prospektif olarak incelenmesi mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesinde daha etkin bulgular saptanmasına yardımcı olabilir.

ÖZET

Giriş: Koronavirüs, 2019 yılında saptanan ve sonrasında dünya genelinde etkisini göstererek bir pandemi meydana getiren, viral bir etkenin meydana getirdiği solunum yolu enfeksiyonudur. Sağlık bakanlığı tarafından ülkemizdeki salgının kontrolü için planlamalar gerçekleştirilmiş, maske, kısıtlamalar ve aşı protokolleri ile hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Bu süreç içerisinde, acil durumların ve ilk başvurunun gerçekleştiği en önemli yer acil servisler olmuştur. Hastalarda meydana gelen akut semptomların giderilmesi için acil servisler aktif olarak çalışmıştır.

Bu çalışmada, acil servise başvuran COVID-19 olduğu PCR testi ile tanımlanmış hastalarda aşılama durumu ve aşılamanın hastaların sonlanımı üzerine etkisi incelendi.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisinde 1 Haziran 2021 ile 31 Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran COVID-19 tanısı PCR testi ile onaylanmış 18 yaşının üzerinde hastalar üzerinde gerçekleşti. Bu süreçte başvuran hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, hastane yatış durumları ve mortaliteleri ile aşı öyküleri kayıt altına alınarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 2963 hasta dahil edildi, 1504(%50,76)'sını kadınlar oluşturmaktaydı, hastaların yaş ortalaması $38,08 \pm 15,26$ olarak saptandı. En sık saptanan ek hastalık %13,84 oranla hipertansiyon olarak gözlemlendi. Hastaların %90,62'si acil servisten taburcu edilirken, ilk 1 aylık mortalite %2,23, ilk 6 aylık mortalite %2,93 olarak saptandı.

Hastaların %51,77'si aşısız olarak tespit edildi. Hastaların yaşları arttıkça mortalitenin 1 ve 6 aylık süreçte anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi ($p < 0,0001$). Ek hastalıklar ile hastaların 1 aylık ve 6 aylık mortaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Tam doz aşılanmış hastalara göre, aşısız hastaların hastane yatış oranı 1,51 kat, 1 aylık mortaliteleri 2,71 ve 6 aylık mortaliteyi 2,73 kat arttırdığı saptandı. 2 veya daha fazla dozda aşılan hastaların, aşısız veya 1 aşı hastalarda 1 aylık mortalite

0,167 kat, 6 aylık mortalite 0,17 kat ve hastane yatış gerekliliği 0,33 kat olarak saptandı.

Aşı türleri arasındaki karşılaştırmada, tam doz Sinovac olan hastaların tam doz Biontech uygulanan hastalara göre 1 aylık mortaliteleri 1,7 kat, 6 aylık mortaliteleri 2,16 kat ve hastanede takip gereksinimi 3,59 kat artmış saptandı.

Sonuçlar: Hastalara uygulanan mRNA aşısı ve inaktif aşular literatürde de gösterildiği gibi mortalite üzerine 1 ve 6 aylık dönemde koruma sağlamakta ve hastane takibi gereksinimini azaltmaktadır. mRNA aşısı uygulanan hastaların ise inaktif aşı uygulanan hastalara göre daha etkin korunduğu gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Acil Servis, Aşı

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus is a respiratory tract infection caused by a viral agent, which was detected in 2019 and then caused a worldwide pandemic. The Ministry of Health has made plans to control the epidemic in our country, and the disease has been tried to be controlled with masks, restrictions, and vaccination protocols. In this process, the most important place where emergencies and the first application took place was the emergency services. Emergency services worked actively to relieve the acute symptoms that occurred in the patients.

In this study, vaccination status and the effect of vaccination on the outcome of the patients admitted to the emergency room with the PCR test were investigated.

Materials and Methods: This study was carried out on patients over 18 years of age, whose diagnosis of COVID-19 was confirmed by PCR test, who applied to the Emergency Department of Akdeniz University Faculty of Medicine between June 1, 2021, and August 31, 2021. During this period, demographic data, comorbid diseases, hospitalization and mortality, and vaccination histories of the patients who applied were recorded and compared.

Results: Our study included 2963 patients, 1504 (50.76%) of them were women, and the mean age of the patients was 38.08 ± 15.26 . Hypertension was the most common comorbidity with a rate of 13.84%. While 90.62% of the patients were discharged from the emergency department, the first 1-month mortality was 2.23%, and the first 6-month mortality was 2.93%.

51.77% of the patients were found to be unvaccinated. It was observed that as the age of the patients increased, mortality increased significantly in the 1 and 6 months period ($p < 0.0001$). A significant correlation was found between comorbidities and 1-month and 6-month mortality of the patients.

It was determined that the hospitalization rate of unvaccinated patients increased 1.51 times, 1-month mortality 2.71 times, and 6-month mortality 2.73 times compared to patients who were vaccinated at full dose. The 1-month mortality was 0.167-fold, the 6-month mortality was 0.17-fold, and the hospitalization

requirement was 0.33-fold in patients vaccinated with 2 or more doses, unvaccinated or 1-vaccinated.

In the comparison between vaccine types, 1-month mortality was 1.7 times, 6-month mortality was 2.16 times, and the need for hospital follow-up was 3.59 times higher in patients receiving full-dose Sinovac compared to patients receiving full-dose Biotech.

Conclusions: As shown in the literature, mRNA and inactivated vaccines administered to patients protect against mortality in 1 and 6 months and reduce the need for hospital follow-up. It is observed that patients who received the mRNA vaccine were more effectively protected than patients who received inactivated vaccine.

Keywords: COVID-19, Emergency Service, Vaccine

KAYNAKLAR

1. Marco Cascella, et al. *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?report=classic>.
2. Bakanlığı, S. *GÜNLÜK COVID-19 AŞI TABLOSU*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>.
3. Sakr, M. and J. Wardrope, *Casualty, accident and emergency, or emergency medicine, the evolution*. J Accid Emerg Med, 2000. **17**(5): p. 314-9.
4. Bingisser, R. *COVID-19 and Emergency Medicine*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: https://www.mdpi.com/journal/jcm/special_issues/emergency_medicine_covid-19.
5. *World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*. 2020 [cited 2022 Kasım]; Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V., *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol, 2020. **5**(4): p. 536-544.
7. Perlman, S., *Another Decade, Another Coronavirus*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 760-762.
8. Hoffmann, M., 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): p. 271-280 e8.
9. Huang Y, Y.C., Xu XF, *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19*. Acta Pharmacol Sin, 2020. **41**(1141).
10. WHO. *Variants*. 2021 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
11. Stringhini, S., et al., *Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study*. Lancet, 2020. **396**(10247): p. 313-319.
12. Havers, F.P., et al., *Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020*. JAMA Intern Med, 2020.
13. Clarke, K.E.N., et al., *Seroprevalence of Infection-Induced SARS-CoV-2 Antibodies - United States, September 2021-February 2022*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022. **71**(17): p. 606-608.
14. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors*. Ann Intern Med, 2021. **174**(1): p. 69-79.
15. Chen, W., et al., *Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 469-473.
16. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. JAMA, 2020. **323**(18): p. 1843-1844.
17. Chan, J.F., et al., *Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds*. Trends Microbiol, 2013. **21**(10): p. 544-55.
18. Lei, J., Y. Kusov, and R. Hilgenfeld, *Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein*. Antiviral Res, 2018. **149**: p. 58-74.
19. Murphy, F. *Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from:

https://tr.wikipedia.org/wiki/Koronavir%C3%BCs#/media/Dosya:Coronaviruses_004_lores.jpg.

20. Jiang, S., C. Hillyer, and L. Du, *Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses: (Trends in Immunology 41, 355-359; 2020)*. Trends Immunol, 2020. **41**(6): p. 545.
21. Song, W., et al., *Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2*. PLoS Pathog, 2018. **14**(8): p. e1007236.
22. de Abajo, F.J., et al., *Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study*. Lancet, 2020. **395**(10238): p. 1705-1714.
23. Azkur, A.K., et al., *Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19*. Allergy, 2020. **75**(7): p. 1564-1581.
24. Wang, J., et al., *Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts*. J Leukoc Biol, 2020. **108**(1): p. 17-41.
25. Borczuk, A.C., et al., *COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City*. Mod Pathol, 2020. **33**(11): p. 2156-2168.
26. Carsana, L., et al., *Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(10): p. 1135-1140.
27. Lauer, S.A., et al., *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. Ann Intern Med, 2020. **172**(9): p. 577-582.
28. Nishiura, H., et al., *Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19)*. Int J Infect Dis, 2020. **94**: p. 154-155.
29. Stokes, E.K., et al., *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. **69**(24): p. 759-765.
30. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
31. Klok, F.A., et al., *Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19*. Thromb Res, 2020. **191**: p. 145-147.
32. Liotta, E.M., et al., *Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients*. Ann Clin Transl Neurol, 2020. **7**(11): p. 2221-2230.
33. Zhu, J., et al., *Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis*. Fam Med Community Health, 2020. **8**(2).
34. Wong, H.Y.F., et al., *Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19*. Radiology, 2020. **296**(2): p. E72-E78.
35. Miro, O., et al., *Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study*. Chest, 2021. **159**(3): p. 1241-1255.
36. Lyon, S. *AI tool gives doctors a new look at the lungs in treating COVID-19*. 2020 [cited 2022 Kasim]; Available from: <https://www.princeton.edu/news/2020/05/21/ai-tool-gives-doctors-new-look-lungs-treating-covid-19>.
37. *ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infectio*. 2020 [cited 2022 Kasim];

Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>.

38. Simpson, S., et al., *Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication*. J Thorac Imaging, 2020. **35**(4): p. 219-227.
39. Shi, H., et al., *Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet Infect Dis, 2020. **20**(4): p. 425-434.
40. Bao, C., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Am Coll Radiol, 2020. **17**(6): p. 701-709.
41. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. JAMA, 2020. **324**(8): p. 782-793.
42. Coopersmith, C.M., et al., *The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness*. Crit Care Med, 2021. **49**(4): p. 598-622.
43. Singh, A.K., et al., *Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature*. Diabetes Metab Syndr, 2021. **15**(6): p. 102329.
44. Gottlieb, R.L., et al., *Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients*. N Engl J Med, 2022. **386**(4): p. 305-315.
45. Spinner, C.D., et al., *Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2020. **324**(11): p. 1048-1057.
46. Wang, P., et al., *Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7*. bioRxiv, 2021.
47. Group, R.C., et al., *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med, 2021. **384**(8): p. 693-704.
48. Rosas, I.O., et al., *Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia*. N Engl J Med, 2021. **384**(16): p. 1503-1516.
49. World Health Organization. *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
50. US Food and Drug Administration. *Pfizer-BioNTech Fact Sheets (English) and FAQs*. . 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine#additional>.
51. US Food and Drug Administration. *Spikevax and Moderna COVID-19 Vaccine*. 2022 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/spikevax-and-moderna-covid-19-vaccine>.
52. FDA. *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine*. 2021 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.
53. *COVID-19 Aşısı Ulusal Uygulama Stratejisi 2021* [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77706/covid-19-asi-saglik-uygulama-stratejisi.html>.
54. Christopher, T.A. and A.N. Christopher, *Emergency Medicine and COVID-19: now and next year*. Emergency and Critical Care Medicine, 2021. **1**(1): p. 14-19.

55. Tseng, W.M., et al., *Examining patient flow in a tertiary hospital's emergency department at a low coronavirus prevalence region*. BMC Emerg Med, 2022. **22**(1): p. 137.
56. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
57. Tenforde, M.W., et al., *Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity*. JAMA, 2021. **326**(20): p. 2043-2054.
58. Uzun, O., et al., *COVID-19: vaccination vs. hospitalization*. Infection, 2022. **50**(3): p. 747-752.
59. Sidelya Ecem Yiğit, et al., *Comparison of Clinical Progress of COVID-19 Patients Followed in the Hospital by Vaccination Status*. Turk J Int Med 2022. **4**: p. 12-16.
60. Djaharuddin, I., et al., *Comorbidities and mortality in COVID-19 patients*. Gac Sanit, 2021. **35 Suppl 2**: p. S530-S532.
61. Kompaniyets, L., et al., *Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021*. Prev Chronic Dis, 2021. **18**: p. E66.
62. Demetriou, C.A., et al., *Impact of the COVID-19 pandemic on total, sex- and age-specific all-cause mortality in 20 countries worldwide during 2020: results from the C-MOR project*. Int J Epidemiol, 2022.
63. Ahrenfeldt, L.J., et al., *Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe*. Wien Klin Wochenschr, 2021. **133**(7-8): p. 393-398.
64. Elo, I.T., et al., *Evaluation of Age Patterns of COVID-19 Mortality by Race and Ethnicity From March 2020 to October 2021 in the US*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(5): p. e2212686.
65. Yanez, N.D., et al., *COVID-19 mortality risk for older men and women*. BMC Public Health, 2020. **20**(1): p. 1742.
66. Watson, O.J., et al., *Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study*. Lancet Infect Dis, 2022. **22**(9): p. 1293-1302.
67. Bardenheier, B.H., et al., *Adverse events following mRNA SARS-CoV-2 vaccination among U.S. nursing home residents*. Vaccine, 2021. **39**(29): p. 3844-3851.
68. Stanley Xu, et al. *COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk —Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021*. Morbidity and Mortality Weekly Report 2021 [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7043e2-H.pdf>.
69. Suthar, A.B., et al., *Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study*. BMJ, 2022. **377**: p. e069317.