



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONKOLOJİ BÖLÜMÜNE BAŞVURAN KANSER
HASTALARININ COVID-19 PANDEMİSİ
SÜRECİNDE YAŞAM KALİTESİ VE BESLENME
DURUMUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit BİLGE

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

Temmuz/2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ONKOLOJİ BÖLÜMÜNE BAŞVURAN KANSER
HASTALARININ COVID-19 PANDEMİSİ
SÜRECİNDE YAŞAM KALİTESİ VE BESLENME
DURUMUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ümit BİLGE

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

Temmuz/2022

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı: Onkoloji Bölümüne Başvuran Kansere Hastalarının Covid-19 Pandemisi Sürecinde Yaşam
Kalitesi ve Beslenme Durumundaki Değişikliklerin Değerlendirilmesi

Dr. Ümit BİLGE

04.07.2022

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Özlem USALAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Aydın AYTEKİN

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Özlem USALAN

Doç.Dr. Aydın AYTEKİN

Dr. Öğretim Üyesi Özlem Nuray SEVER

Dr. Öğretim Üyesi Havva YEŞİLÇINKIR

Prof .Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özlem USALAN'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmalarımın her aşamasında geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü, sabrı ile desteğini benden esirgemeyen ve tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında mutlaka bana zaman ayıran tez danışmanım sayın Doç. Dr. Aydın AYTEKİN hocama en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında beni her zaman destekleyen bugünlere gelmeme vesile olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve daima yanımda olan sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim İpek BİLGE' ye ve biricik oğlum Berk BİLGE' ye sevgilerimi sunarım.

Dr.Ümit BİLGE

Gaziantep, Temmuz 2022

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	III
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
VI. TABLOLAR LİSTESİ.....	VIII
VII. RESİMLER LİSTESİ	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	53
6. ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	62

III. ÖZET

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜNE BAŞVURAN KANSER HASTALARININ COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE YAŞAM KALİTESİ VE BESLENME DURUMUNDAKİ DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ümit BİLGE

Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Aydın AYTEKİN

Haziran 2022, 84 sayfa

Giriş ve amaç: SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000 den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiştir. Çalışmamızın amacı COVID 19 pandemisi süresince hastanemize başvuran onkolojik tanıli hastaların EORTC QLQ C-30 ve NRS 2002 gibi dünyada kabul görmüş anketler ile hastaların yaşam kalitesindeki değişiklikleri ve beslenme durumundaki değişiklikleri saptayarak alınabilecek önlemleri belirlemektir.

Materyal-Metod: Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma hastanesine Ocak 2022 ile Mart 2022 tarihlerinde polikliniğe başvurmuş veya serviste yatmakta olan malignite tanısı almış 324 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaları kendi sosyodemografik veri formumuz ile değerlendirilip devamında NRS-2002 ve EORTC QLQ-C30 anketleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 324 hasta dahil edildi. Hastaların %49,07'si (159 hasta) erkek, %50,93'ü (165 hasta) ise kadındı. Hastalarımızın %20,37'si (66 hasta) COVID 19 hastalığını geçirmişti. Ailesiyle beraber yaşayanlar hastaların %96,91'ini oluştururken, hastaların %36,42'sinin aile bireylerinden en az biri COVID 19 hastalığını geçirmişti. Hastaların %76,23'ü (247 hasta) aşı olmuşken, %23,77'si (77 hasta) aşı olmamıştı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %22,8'i (74 hasta) meme kanseri, %19,7'si (64 hasta) kolorektal kanser, %17,5'i (57 hasta) akciğer kanseri, %15,1'i (49 hasta) ise genitoüriner sistem kanseri tanıları ile takipliydi. Çalışmamızdaki hastaların tanılarına göre, evrelere göre, yaşa göre, kemoterapi öyküsüne göre, covid geçirme öyküsüne göre, covid aşısı olma durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeklerine bakıldığında; tanıya göre genel sağlık skorunda, fonksiyonel skalada ve semptom skalasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak radyoterapi öyküsüne göre genel sağlık skoruna ve semptom skalasına bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Fonksiyonel skalaya göre ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Cinsiyete göre genel sağlık skoruna ve semptom skalasına bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Fonksiyonel skalaya göre ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$). Tedaviyi erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna ve fonksiyonel skala skorlarına bakıldığında; tedavilerini ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise tedavilerini erteleyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Poliklinik kontrolünü erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna

bakıldığında; kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,086$). Fonksiyonel skalaya göre de kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise kontrolünü erteleyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,071$). Malignite türüne göre NRS analizlerine bakıldığında meme kanseri ile takipli hastaların nutrisyon açısından riskli olmadıkları saptandı. Mide özefagus ve pankreas safra yolu maligniteleri ile takipli hastalara bakıldığında ise hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları saptandı. Tanı türüne göre NRS analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Hastalıkların evrelerine göre NRS analizlerine bakıldığında evre 4 hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, evre 3 hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın idi ($p=0,052$). Yaşa göre NRS analizlerine bakıldığında altmış beş yaş üstü hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, altmış beş yaş altı hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Cinsiyete göre NRS analizlerine bakıldığında ise literatürün aksine erkek hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, kadın hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre cinsiyet grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$). Radyoterapi alıp almamaya göre NRS analizlerine bakıldığında radyoterapi alan hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, almayan hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre radyoterapi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Kemoterapi alıp almamaya göre ise literatürün aksine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). NRS analizine göre covid geçirme, aşı olma durumlarına göre nutrisyonel açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda literatürün aksine pandemi döneminde tedaviyi erteleme durumuna göre NRS analizlerine bakıldığında tedaviyi erteleyen hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, ertelemeyen hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre pandemi döneminde tedaviyi erteleme durumu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$). Literatürle uyumlu olarak ise pandemi döneminde kontrolü erteleme durumlarına göre ise nutrisyonel açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç ve Öneriler: Covid 19 hastalığı, özel bir hasta grubu olan onkoloji hastalarında bir çok ek problemi de beraberinde getirmektedir. Pandeminin güncel bir sorun olması nedeniyle bu konuda yapılacak çalışmalar pandeminin geri kalan dönemi için önem arz etmektedir. Çalışmamızda literatürde yeterli çalışma olmayan; onkoloji hastalarında poliklinik kontrolünü erteleme, tedaviyi erteleme, aşı olma durumlarında yaşam kalitesini ve malnutrisyonu değerlendirerek pandeminin geri kalan döneminde alınacak önlemlerin önemine vurgu yapmak istedik. Pandemi sürecinin halen devam ettiği göz önünde bulundurularak bu konuda yapılacak ek çalışmaların onkoloji hastalarının yaşam kalitesini arttıracaklarını öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: beslenme ,covid 19, malignite, , pandemi, yaşam kalitesi,

IV. ABSTRACT

EVALUATION OF CHANGES IN QUALITY OF LIFE AND NUTRITIONAL STATUS OF CANCER PATIENTS APPLYING TO GAZIANTEP UNIVERSITY MEDICAL FACULTY DEPARTMENT OF ONCOLOGY DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Ümit BİLGE, M.D

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Aydın AYTEKİN

June 2022, 84 pages

Introduction: The outbreak of SARS-CoV-2 infection has been named coronavirus disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO). COVID-19 spread rapidly to many countries and was officially declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020, killing more than 4000 people. The aim of our study is to determine the measures that can be taken by detecting the changes in the quality of life and nutritional status of the patients with oncological diagnosis who applied to our hospital during the COVID 19 pandemic, using globally accepted questionnaires such as NRS-2002 and EORTC QLQ C-30.

Method: Our study included 324 patients diagnosed with malignancy, who applied to the outpatient clinic of Gaziantep University, Şahinbey Training and Research Hospital between January 2022 and March 2022 or were hospitalized in the service. The patients included in the study were evaluated with our own sociodemographic data form, and then NRS-2002 and EORTC QLQ-C30 questionnaires were conducted.

Conclusion: Our study included 324 patients. 49.07% (159 patients) of the patients were male and 50.93% (165 patients) were female. 20.37% of our patients (66 patients) had COVID-19 disease. While those living with their families constituted 96.91% of the patients, at least one of the family members of 36.42% of the patients had COVID-19 disease. While 76.23% (247 patients) of the patients were vaccinated, 23.77% (77 patients) were not vaccinated. Of the patients included in our study, 22.8% (74 patients) had breast cancer, 19.7% (64 patients) colorectal cancer, 17.5% (57 patients) lung cancer, 15.1% (49 patients) were followed up with genitourinary system cancer. Considering the EORTC QLQ-C30 quality of life scales according to the diagnosis of the patients in our study, according to the stages, according to the age, according to the history of chemotherapy, according to the history of passing the covid, according to the status of being vaccinated against the covid; No statistically significant difference was found in general health score, functional scale and symptom scale according to diagnosis ($p>0.05$). In our study, in accordance with the literature, when the general health score and symptom scale were examined according to the radiotherapy history; no statistically significant difference was found ($p>0.05$). A statistically significant difference was found according to the functional scale ($p=0.026$). Considering the general health score and

symptom scale by gender; no statistically significant difference was found ($p>0.05$). A statistically significant difference was found according to the functional scale ($p=0.028$). Considering the general health score and functional scale scores according to the delay of treatment; scores were higher in those who did not delay their treatment ($p=0.001$). According to the symptom scale, the scores were higher in those who delayed their treatment, and a statistically significant difference was found ($p=0.001$). Considering the general health score according to the delays of the outpatient clinic control; The scores were higher in those who did not delay their control, but no statistically significant difference was found ($p=0.086$). According to the functional scale, the scores were higher in those who did not delay their control, and a statistically significant difference was found ($p=0.001$). According to the symptom scale, the scores were higher in those who delayed their control, and no statistically significant difference was found ($p=0.071$). When NRS analyzes were examined according to the type of malignancy, it was determined that patients with breast cancer and followed-up were not at risk in terms of nutrition. When the patients followed up with gastric esophagus and pancreatic bile duct malignancies were examined, it was determined that the patients were in the risk group in terms of nutrition. A statistically significant difference was found between NRS analyzes according to the type of diagnosis ($p=0.001$). When NRS analyzes were examined according to the stages of the diseases, it was determined that stage 4 patients were in the risk group in terms of nutrition, and stage 3 patients were mostly in the follow-up group. Although there was no statistically significant difference between the stages according to NRS analysis, this difference was close to the statistical significance limit ($p=0.052$). When NRS analyzes according to age were examined, it was determined that patients over the age of 65 were in the risk group in terms of nutrition, while patients under the age of 65 were mostly in the follow-up group. A statistically significant difference was found between age groups according to NRS analysis ($p=0.001$). When NRS analyzes by gender were examined, it was found that male patients were in the risk group in terms of nutrition, and female patients were mostly in the follow-up group, contrary to the literature. According to NRS analysis, statistically significant difference was found between gender groups ($p=0.046$). When the NRS analyzes were examined according to whether or not to receive radiotherapy, it was determined that the patients who received radiotherapy were in the risk group in terms of nutrition, and the patients who did not receive it were mostly in the follow-up group. According to the NRS analysis, a statistically significant difference was found between the radiotherapy groups ($p=0.005$). Contrary to the literature, no statistically significant difference was found according to whether or not to receive chemotherapy ($p>0.05$). According to NRS analysis, no statistically significant difference was found in terms of nutritional status according to covid transmission and vaccination status ($p>0.05$). Contrary to the literature, in our study, when NRS analyzes were examined according to the delay of treatment during the pandemic period, it was found that patients who postponed treatment were in the risk group in terms of nutrition, while patients who did not postpone treatment were mostly in the follow-up group. According to NRS analysis, statistically significant difference was found between gender groups ($p=0.009$). Consistent with the literature, no statistically significant difference was found in terms of nutritional deferral status during the pandemic period ($p>0.05$).

Keywords: covid 19, malignancy, nutrition, quality of life

V. KISALTMALAR LİSTESİ

WHO: Dünya Sağlık Örgütü
SARS: Şiddetli akut solunum sendromu
MERS: Orta Doğu solunum sendromu
ACE 2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
RNA: Ribonükleik asit
KVH: Kardiyovasküler hastalıklar
TNF-ALFA: Tümör nekroz faktörü alfa
IFN- α : İnterferon alfa
MCP: Monosit kemotaktik protein
MIP1A: Makrofaj inflamatuvar protein
ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
CK: Kreatin kinaz
LDH: laktat dehidrogenaz
CRP: C-reaktif protein
RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
NRS: Nutrisyonel Risk Taraması

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sosyodemografik Veriler-1

Tablo 2: Sosyodemografik Veriler-2

Tablo 3: Sosyodemografik Veriler-3

Tablo 4: Sosyodemografik Veriler-4

Tablo 5: Tanıya göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 6: Evreye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 7: Yaşa göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 8: Kemoterapi öyküsüne göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 9: Radyoterapiye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 10: Eğitim durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 11: Covid 19 geçirme durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 12: Aşı olma durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 13: Cinsiyete göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 14: Tedaviyi ertelemeye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 15: Poliklinik kontrolünü ertelemeye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

Tablo 16: NRS 2002 Analizleri

VII. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: SARS-CoV Patogenezi

Resim 2a: Başvuru anında akciğer grafisi

Resim 2b: Tedavi sonrası akciğer grafisi

Resim 3a: EORTC QLQ-C30 İlk Sayfa

Resim 3b: EORTC QLQ-C30 İkinci Sayfa

Resim 4: NRS 2002



1. GİRİŞ VE AMAÇ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 süratli biçimde birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000 den fazla insanın hayatının son bulmasına neden olan, WHO tarafından resmi olarak pandemi ilanı yapılmıştır (1). COVID-19 hastalığı yeni tipte bir koronavirüsün sebep olduğu ve ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde saptanan solunum yolu hastalığıdır. Hastalık bir hayli çabuk yayılıp, hastalığın belirgin klinik belirtileri; ateş, kuru öksürük, halsizlik, miyalji ve dispnedir. Çin'in Wuhan kentinde 2019'un sonlarında bildirilen ilk COVID-19 vakasından beri, COVID-19 hızlı bir şekilde Çin'in dört bir köşesine ve devamında tüm dünyada saptanmıştır (2). Bu hastalığın insandan insana geçtiği, bilhassa erişkinlerin COVID-19'a hassas olduğu ve hastalığın tehlikeli seyrinin yaş ile ilişkili bağlantılı olduğu saptanmıştır. Chen ve ark'nın, aynı hastanede COVID-19 tanısıyla yatarak tedavi alan 99 vakayı incelediği çalışmada, ileri yaş ve erkek cinsiyetteki hastaların ARDS'ye daha çabuk girdiklerini ve bu durumun da sağlıklı taburculuğu tehlikeye sokacak derecede yüksek ilişkili olduğunu göstermişlerdir (3).

İlk defa rastlanan bu hastalık ile ilgili yeni bir literatür meydana gelirken; hastalığın süratli bulaş yolu, saptanan hasta ve ölen kişi sayılarının giderek artması sebebiyle oluşan kaygı engellenemez tehlike algısına dönüştü. Hem yaşlı nüfusta hem de komorbiditesi bulunan hastaların enfeksiyonu daha şiddetli geçirdiği vurgulandı. Dünyada tüm ülkeler pandemi süresi boyunca çeşitli kısıtlamalar ile yaşlı nüfus ve kronik hastalığı olan insanları, evde sosyal alanlardan uzakta kalmaya zorladı. Bu süreç içerisinde tüm kronik hastalar gibi kanser hastaları da evde karantinaya girdi. Bu durum kanser hastalarının, anksiyete, depresyon, yalnızlık hissi, ölüm korkusu gibi endişeleri çekmesine neden oldu. Ayrıca kanser hastalarının immünsupresif tedavi almaları ve komorbiditelerinin fazla olması, beslenmelerinin genel popülasyona göre daha kırılgan olması nedeniyle bu süreçten daha fazla etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılacak olan bu çalışmanın amacı pandemi süresince hastanemize başvuran onkolojik tanılı hastaların EORTC QLQ C-30 ve NRS-2002 gibi dünyada kabul görmüş anketler ile hastaların yaşam kalitesindeki değişiklikleri ve beslenme durumundaki değişiklikleri saptayarak alınabilecek önlemleri hızla belirlemek ve uygulamak olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Bilgiler

Covid-19, insanlarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. Aralık 2019'da Çin'e bağlı Wuhan şehrinde, etkeni belirlenemeyen zatürre vakalarının hızlı bir şekilde arttığının bildirilmesi üzerine yapılan çalışmalarla, etkenin bir RNA virüsü olan koronavirüs ailesinden olduğu saptanmıştır. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Ocak 2020'de etkeni koronavirüslerin bu güne kadar insanlarda görülmemeyen yeni bir türü, 2019-nCoV olarak tanımlamıştır (4).

Yapılan filogenetik çalışmalarda virüsün 2002 yılında tanımlanan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan MERS-CoV gibi betakoronavirüs sınıfından olduğu ve insanlarda şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı belirlenmiştir. Bu filogenetik benzerlikten dolayı virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (5).

2.1.1. Viroloji

Koronavirüsler, zarfa sahip pozitif sarmalı olan RNA virüsleridir. Tam genom dizileme ve filogenik analiz ile yapılan çalışmalar neticesinde COVID-19'a sebep olan koronavirüsün, ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS) virüsü ile özdeş alt tür içinde, ancak başka sınıfa mensup beta koronavirüs ailesi üyesi olduğu gösterildi. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsü ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlamıştır (5).

Başka bir betakoronavirüs olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) virüsü ile yakından ilişkisi gözükmemektedir. En yakın RNA dizisi benzerliği, iki yarasa koronavirüsü ile ilişkili olmakla beraber yüksek olasılıkla yarasaların birincil bulaş kaynağı olduğu düşünülmektedir; COVID-19 virüsünün direkt yarasalardan mı yoksa farklı bir mekanizma ile mi (örneğin, bir ara konakçı taşıması ile) bulaş olduğu

hala netlik kazanmamıştır. Yapılan çalışmalarda SARSCoV-2'nin hücre girişi için konak reseptörü olarak SARS-CoV ile eş reseptör olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullandığı gösterilmiştir (6).

2.1.2. Bulaş

COVID-19, MERS ve SARS ile kıyaslandığında; virüsün insandan insana yayılımının damlacıkların direk ya da fekal-oral yolla temasıyla geçişi nedeniyle çok daha bulaşıcıdır ve enfekte olan yüzeylere dokunma sonrasında ağız-burun teması da diğer bir bulaş yolu olarak bilinmektedir (7). Buna ek olarak COVID-19 virüsünün henüz semptomatik olmayan ya da kuluçka dönemindeki bireylerden de bulaşabilme ihtimalinin olması hastalığın bulaşıcılığının ciddi olduğunu göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonunun maruziyet sonrası 2-14 günlük bir inkübasyon periyodu olup, semptomların çoğu maruziyetten 4-5 gün sonra çıkmaktadır (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde 31 Aralık 2019'da etkeni bilinmeyen zatürre vakalarının saptandığı bilgisi verildi. Ocak 2020'de etkenin tam genom dizini çıkarılmış ve etkenin bir RNA virüsü olan koronavirüsün betacoronavirüs grubundan bir türü olduğu görülmüştür. Hastalık etkeni 7 Ocak 2020'de tanımlanmış ve bu etkenin insanlarda daha önceden belirlenmemiş yeni bir tür koronavirus olduğu belirtilmiştir. Hastalık ismi Coronavirus Disease-19 olarak, etken ise SARS CoV'e benzerliği sebebiyle SARS-Cov-2 olarak belirlenmiş. Hastalık 30 Ocak 2020 tarihinde DSÖ tarafından halk sağlığı acil durumu olarak tanımlanmıştır. Çin Halk Cumhuriyeti dışında 113 ülkede hastalığın tespit edilmesinden sonra 11 Mart 2020'de ise hastalık pandemi olarak ilan edilmiştir (9).

SARS-CoV-2 ile enfekte bildirilen ilk vakaların Wuhan'daki deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarı ile ilişkili olması virüsün zootik kökenli olduğunu destekler ve insana ilk bulaşın bu pazardaki bir hayvan ara konaktan olabileceğini düşündürmüştür (10). Yapılan filogenetik çalışmalarda iki yarasa türünden elde edilen SARS virüsü ile %88 benzerlik gösterdiği görülmüştür. Bu hayvanlar muhtemel ara konakçılar olabileceği öne sürülmüştür. Bugün için hayvanların bulaş

için enfeksiyon kaynağı olduğunu destekleyen bulgu henüz yoktur. Sonraki çalışmalarda virüsün canlı hayvan pazarı ile ilişkili olmayan kişiler arasında da hızlı bir şekilde yayıldığı gösterilmiştir. Lancet'te yayınlanan bir araştırmada, Wuhan canlı hayvan pazarı ziyaretçilerinden olan bir ailenin enfekte üyeleri ile pazar yeri ile ilişkili olmayan aile üyeleri arasında ve hastane personeli arasındaki bulaş ilişkisi ile virüsün insandan insana geçişi gösterilmiştir (11).

Bugün kabul edilen temel bulaş yolu insandan insana solunum yoluyla doğrudan temas şeklindedir. Öksürme ve hapşırtma ile 2 metre içinde dağılan solunum yolu damlacıklarının mukozalarla temasıdır. Virüs solunum materyali dışındaki örneklerde; kan, gaita, sperm, oküler sekresyon örneklerinde izole edilmiştir, idrarda gösterilememiştir (12). Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşma tanımlanmamıştır fakat kanda viral RNA'nın bulunması hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda fekal-oral bulaşma tanımlanmıştır. Virüsün dikey ve transplasental geçişine dair kanıtlar vardır. Anne sütünden virüs izole edilmesine rağmen bu şekilde bulaş gösterilememiştir. Evcil hayvanlardan insana bulaş raporlanmamıştır. Virüs kedileri ve gelincikleri enfekte etmiş fakat bu hayvanlardan insana bulaş gösterilememiştir (13, 14).

Bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemekle birlikte ağır hastaların daha uzun süre bulaştırıcılığa sahip olduğu yönünde görüşler vardır. Enfekte olan bireyin, semptomlar ortaya çıkmadan 1-2 gün önce bulaştırıcılığının başladığı ve erken dönemde bulaştırıcılık riskinin en yüksek olduğu kabul edilmektedir (15).

COVID-19 enfeksiyonu olan hasta veya asemptomatik taşıyıcı olan bir bireyden diğerlerine virüsün geçme riski, genellikle virüsle karşılaşma yolu ve temas müddetine, hangi önlemlerin alındığına ve kişilerdeki muhtemel şahsi etmenlere (örneğin solunum yolunda bulunan virüs yükü) bağlantılı olarak değişmektedir. Sekonder enfeksiyonlar sıklıkla hem ev hem de iş ortamında kişisel koruyucu ekipman kullanılmadığında görülmektedir. Özellikle daha fazla kişinin olduğu seminer veya toplantılardan sonra vaka sayında bariz yükselmelerin olduğu kanıtlanmıştır (16).

SARS-CoV-2 bulaş riski belirtiler henüz gözlenmeden vardır. Hastalığın başlangıç döneminde bulaş riski en fazladır; sonrasında bulaşma riski giderek düşer. Çin'de yapılan bir çalışmada semptomların başlangıcından 2-3 gün önce bulaşıcılığın

başladığını, semptomların başlangıcından 0-7 gün önce tepe noktaya vardığı ve yedi gün içinde bulaşıcılığın azaldığını öne sürülmüştür (17).

Daha önce yapılan 28 çalışmanın değerlendirmesi viral RNA tespitinin medyan süresi 18 gün olarak saptamış ve kimi bireylerde ise enfeksiyonun başlangıç zamanının üzerinden birkaç ay geçmiş olmasına rağmen solunum yollarında viral RNA saptanabilmiştir (18).

SARS-CoV için yapılan çalışmalar, yüksek bir başlangıç viral yükünün ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çevresel kontaminasyon: Virüsün bulaşması için kontamine yüzeye temas sonrası virüsün partiküllerinin göz, ağız ve burun mukozasına aktarılması gerekmektedir. Koronavirüsler ile ilgili yapılan birkaç laboratuvar testte virüsün herhangi bir dezenfeksiyon işlemi yapılmadan cansız yüzeylerde altı ile dokuz güne kadar canlılığını koruduğu bildirilmiştir (19).

Virüsün en bulaşıcı olduğu dönem, viral yükün solunum yollarında en çok bulunduğu dönemdir. Bulaşıcılık enfekte kişinin semptomları başlamadan bir gün önce başlar ve semptomlar başladıktan sonra bir hafta içinde bulaşıcılığın azalarak bittiği düşünülmektedir. Başka bir çalışmada viral yükün semptomlar başladıktan sonra ilk beş gün içinde en fazla olduğu ve viral yük ile hastalığın şiddetinin arttığı gösterilmiştir (14).

Şiddetli hastalıkta solunum yolu örneklerinde viral yükün hafif hastalığa göre daha fazla olduğu saptanmıştır. İnkübasyon süresi ortalama 4-5 gündür ve 14 güne kadar uzayabilir. Bazı vaka çalışmalarında immünsüprese Covid-19 hastalarının solunum yollarından virüsün aylarca izole edilebildiği gösterilmiştir, örneğin bir vakada virüs 70. günde ve viral dökülme 105. günde hala elde edilebilmiştir. Bu immünsüprese hastalarda bulaştırıcılığın uzayabildiğini göstermektedir (20).

Semptom göstermeyen enfekte kişilerin de virüsü bulaştırdığı kanıtlanmıştır. Bu yüzden asemptomatik enfekte kişilerin belirlenmesi önemlidir. Virüs ile enfekte asemptomatik kişilerin oranının belirlenmesi amacıyla bakım evleri, fabrikalar, hapishaneler gibi toplu yaşam alanlarından verilerin toplandığı 61 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, PCR pozitifliği veya antikor pozitifliği ile tanı alan enfekte kişilerin en az üçte birinin tanı anında ve bunların yaklaşık dörtte üçünün takip süresi boyunca asemptomatik kaldığı belirlenmiştir (21).

Covid-19 hastalığının yayılma potansiyelinin yüksek bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. R0 değeri, bulaşıcı olan bir hastalığın bulaştırıcılık potansiyelini gösteren bir değerdir ve bulaşıcılık süresi, temas ile enfeksiyon olasılığı ve temasın oranı belirlenerek hesaplanır. Covid-19 hastalığı için bu değer 12 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde 1,4 ile 6,49 arasında değiştiği, ortalama 3.28 olarak görüldüğü bildirilmiştir (22).

Covid-19 hastalığının bulaşma yollarını inceleyen başka bir çalışma başlıca temas şekline, çevreye, bireysel faktörlere ve sosyo-ekonomik şartlara dikkat çekilmiştir. Enfekte kişi ile temas süresi, frekansı ve temas yakınlığı bulaşmayı etkiler. Aile içi, bakım evi, hapisane gibi ortak yaşam alanlarındaki ve düğünler, toplu ayinler, büyük toplantılar ve kalabalık çalışma alanları gibi kapalı, kalabalık ve uzun süreli maruziyet ortamlarındaki bulaş riskene göre; on dakikadan daha kısa süreli karşılaşmalardaki bulaş riski daha fazla bulunmuştur. Ortamın açık veya kapalı olması, havalandırma bulaşı etkileyen faktörlerdendir. Kapalı ve havalandırması yetersiz ortamlarda bulaşıcılık 18 kat fazla bulunmuştur (23).

Bireysel faktörler arasında yaş (10 yaş altında riskin azaldığı, 60 yaş üzerinde ise arttığı gösterilmiştir), erkek cinsiyet, ek hastalıklar, viral yük ve genetik yatkınlık bulaşma riskini artırır. Sosyo-ekonomik şartlar; kalabalık ev içi ortam, kötü ve kalabalık çalışma şartları, mevcut kötü hijyen durumu, koruyucu ekipman yetersizliği de bulaş riskinde önemli rol oynar (24, 25).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin 72.314 tanımlanmış vakayı inceleyen bir serisinde (%62'si PCR pozitifliği ile doğrulanmış, kalanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarıyla tanımlanmış) hastaların %2'si 20 yaş altında, %8'i 20-29 yaş arasında ve %87'si 30-79 yaşları arasında görüldü. Enfeksiyon spektrumu %81 hafif (pnömonisi olmayan veya hafif pnömoni), %14 şiddetli (nefes darlığı, solunum sayısı >30/dakika, parsiyel oksijen satürasyonu <%93, akciğer tutulumu >%50), %5 kritik (solunum yetmezliği, şok, çoklu organ yetmezliği) olarak izlendi. Ölüm oranı %2,3 olarak izlendi. Yaş, kritik seyir ve komorbid hastalıkların olduğu gruplarda ölüm oranı yüksek görüldü. 80 yaşından büyük hastalarda ölüm oranı %14,8, kritik hastalarda ölüm oranı %49 olarak görüldü. Komorbid hastalığı olanlardan %10,5 kardiyovasküler hastalıklar, %7.3 diyabet, %6.3 kronik solunum hastalığı, %6 hipertansiyon, %5.6 kanser görüldü (26).

2.1.4. Risk Faktörleri

Covid-19 hastalığı için başlıca risk faktörleri yaş ve komorbid hastalıklardır. Çin’de gerçekleştirilen altı çalışma ve 1558 hastanın derlendiği bir meta-analizde komorbid hastalıkların Covid-19 riskini arttırdığı gösterilmiştir. En çok saptanan grup, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklar olarak bulunmuştur (27).

İtalyada yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, malignitenin de Covid-19 hastalığı için prognoz ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (28).

Amerikada hastane içi mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin gösterildiği bir kohortta Covid-19 tanılı 64.781 hasta analiz edilmiş (29.479 hasta ayakta tedavi alırken ve 35.302 hasta hastanede yatarak tedavi alıyordu) ve medyan yaş, ayakta tedavi gören, yatarak tedavi gören ve ölenler için sırasıyla; 46 yaş (33-59), 65 yaş (52-77) ve 76 yaş (66-84) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hastalar, tüm hastaların %35,4’ünü (22.903 hasta) ve tüm ölümlerin %77,5’ini (5.704 hasta) oluşturmuştur. İleri yaş bu çalışmada ölümle ilgili en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. En sık görülen komorbid hastalıklar içinde hipertansiyon (30.236 [% 46,7]), hiperlipidemi (18.744 [% 28,9]), diyabet (18.091 [% 27,9]), kronik akciğer hastalığı (10.434[%16.1]) ve böbrek hastalığı (9069 [%14,0]) bulunuyordu. Hastane içi ölümlerle ilişkili risk faktörleri analiz edildiğinde 80 yaşın üzerindeki hastalarda 18-24 yaş aralığındaki hastalara göre ölüm oranı 16 kat fazla hesaplanmıştır. Ölüm oranı yatarak tedavi gören erkek hastalarda, kadın hastalara göre %18 daha fazla bulunmuştur (29).

2.1.5. Patogenez

SARS-COV-2 Çin’de yer alan Wuhan şehir merkezindeki yarasa, rakun köpeği, yılan ve başka hayvanların satıldığı bir canlı hayvan pazarında ortaya çıkmış, çok kısa sürede 109 ülkeye kadar yayılmıştır. Koronavirüsün hayvanlardan geçişi netleşmemiştir fakat sekans analizine göre kaynağın yarasalar olduğu düşünülmektedir. Yarasaların SARS-CoV-2’nin doğal kaynağı olduğu söylenmekle birlikte karıncayiyen ve yılanların ara konak olduğu tahmin edilmektedir. Genetik sekanslama yöntemi ile yapılan bir çalışmada insan koronavirüsü ile yarasa

koronavirüsü arasında yaklaşık yüzde doksan altı oranında benzerlik olduğu tespit edilmiştir (30).

Virüs insanlara hayvanlardan enfekte olmuş hayvanın yiyecek olarak tüketilmesi ile geçtiği düşünülmektedir. Enfekte bir hastanın öksürük, hapşıрма ve hatta konuşma ile etrafa yaydığı damlacık çekirdekleri ve kontamine yüzeylere temas SARS-CoV-2 virüsünün en sık transmisyon şeklidir. Garip bir şekilde COVID-19 ile enfekte bireylerin vücut sıvılarında ve dışkılarında SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmiştir. Gebelerden çocuğa geçiş ise gösterilememiştir (30).

Koronavirüslerin haritalanmış genomlarında yer alan S proteini ile birlikte yapısal olarak üç protein daha bulunmaktadır. Bu proteinler; N proteini, M proteini ve E proteini. Membran proteini, virüsün birleşmesinde rol oynamaktadır. N proteini ise, Rna ile birleşerek nükleokapsidi oluşturur. Fonskiyonu net olarak bilinmese de E proteinin, N ve M proteinleri ile birlikte virüsün önce paketlenip sonra salınmasını sağladığı düşünülmektedir (31, 32).

S protein ile koronavirüsler diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar ve hücrelerin içine girerler. Yapılan çalışmalar koronavirüsün ACE2 reseptörü ile ilişkisi sonrası hayat döngüsünü başlattığını göstermektedir. ACE-2 reseptörüne bağlanıp yüzey proteininin yapısını değiştirerek virüsün hücreye bağlanmasını ve kılıfını soymasını sağlar. Bundan sonraki aşamada SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Sonrasındaki aşama, RNA'nın viral replikaz proteinlere translasyone olması ve viral proteinazlarla küçük parçalara ayrılmasıdır. PCR aracılığı ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA meydana getirilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşmektedir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır (33,34).

ACE-2 hücre yüzeyinde bulunan ve anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye çeviren bir karboksipeptidazdır. ACE-2 reseptörleri yalnızca akciğerde değil karaciğer, böbrek, kalp, ileum ve kolonda da eksprese olmaktadır ve bu yüzden bir diğer çalışma COVID-19 hastalarının % 12'sinde miyokardiyal fonksiyon kaybıyla seyreden kardiyovasküler hastalıklar (KVH), % 7'sinde ise ABH ve gastrointestinal bulgularla seyreden klinik tablolar olduğunu belirtmiştir. Böbreklerde ACE-2 reseptörleri en sık proksimal tübül hücrelerinde eksprese olur böbrek hasarının muhtemel mekanizması direk renal parankim enfeksiyonu kaynaklı olduğu düşünülmektedir (35).

COVID-19 hastalarından alınan renal doku örneklerinde yapılan ışık mikroskopisinde akut tubuler nekroz, tübüler atrofi, vakuoler dejenerasyona bağlı küboidal epiteldeki fırçamsı sınır kaybı ve peritübüler kapillerde eritrosit agregatlarına bağlı obstrüksiyon gözlenmiş olup aynı dokuların elektron mikroskopisinde incelenmesiyle proksimal tübül epitel sitoplazması ve podositlerde SARS-CoV-2'ye ait nükleus ve eritrosit kümelenmeleri gözlenmiştir (36). Shi ve arkadaşlarının yaptığı otopsi çalışmasında COVID-19 hastalarından alınan böbrek biyopsilerinde peritübüler lümeni ve glomerüler kapillerleri tıkama eğilimi gösteren eritrosit agregatları gösterilmiştir. İnflamasyonla indüklenen eritrosit kümelenmeleri oksidatif stresi potansiyalize eder ve kompleman aktivasyonu yaratarak mikrovasküler hasara yol açar (37).

Virüs konakçı hücrenin içine alındıktan hemen sonra virüsün antijenik yapılarının, antijen sunan hücreler ile sunulmasıdır. Antijenik yapılar majör histokompatibilite kompleksleri (MHC veya insanda human lökosit antijeni) aracılığı ile sunulurlar bundan sonraki aşamada ise koronavirüs sitotoksik T lenfositlere tanıtılırlar. Ne yazık ki, SARS-CoV-2'deki antijenlerin sunumu ile ilgili yeteri kadar bilgi mevcut değil. Mevcut bilgiler ışığında SARSCoV ve MERS-CoV'la ilgili veriler bizi aydınlatmaktadır. SARS-CoV'un antijen sunumu temelde MHC I molekülüne bağlı olmaktadır, ancak MHC II ile de antijen sunumuna yardımcı olunur. Bilinen başka virüs enfeksiyonlarındakine benzer şekilde SARS CoV-2 virüsüne karşı gelişen immünglobulin paterni de tipik bir yol izlemektedir. SARS-CoV-2'de izlenen immünglobulin M antikorları enfeksiyonun yaklaşık yedi ila yirmi birinci günlerinde tespit edilmekteyken, yaklaşık on dördüncü günde immünglobulin G yapımı başlar, uzun süre devam eder ve koruyucu rol oynayabilir. Yakın tarihte SARS-CoV-2'ye maruz kalmış hastaların tam kanlarında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin ciddi oranda azaldığı, fakat aşırı derecede aktive olduğu tespit edilmiştir (35, 36).

Koronavirüslerin sebep olduğu düşünülen ağır sitokin salınımı sonrası görülen inflamatuvar sitokinlerin fırtınası; çok fazla miktarlarda proinflamatuvar olarak bilinen sitokinlerin ve kemokinlerin salınımıyla neticelenen çoklu organ yetmezliklerine ve ölümlere neden olabilen, yoğun ve kontrolden çıkmış bir sistemik inflamasyon cevabıdır (38).

Patogeneizde düzeyi yüksek plazma inflamatuvar sitokinler (interlökinler (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF-ALFA) ve interferon gama(IFN- α))

ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer alır. Sitokin üretimine toll like reseptör (TLR) etkileşimi ve indirekt olarak hasarlı hücrelerden salınan moleküller aracılık eder. Tip 1 interferon (IFN) sinyalinin aracılık ettiği kemoatraktan yollar ve antiviral yanıt, COVID-19 patogeneğinde çok önemli görünmektedir. Benzer şekilde, yoğun bakım ünitelerindeki COVID-19 hastalarında IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, IFN γ ile monosit kemotaktik protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP1A) ve TNF- α plazma düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. SARS-CoV-2, T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünde, hastalarda derin lenfopeni gelişebilir ve sonrasında viral inflamatuvar yanıt sonucunda lenfosit apoptozu ortaya çıkar ve bu durum lenfopeniyi derinleşebilir. Hastalarda gelişen lenfopeni ve nötrofilinin sonucu olarak, nötrofil/lenfosit oranı artmış olup bunun hastalığın ciddiyetini öngörebileceğine dair veriler mevcuttur (39, 40).

Koronavirüsün sebep olduğu ağır hastalığın natüründe şiddetli lenfosit düşüklükleri saptanmıştır. Ağır covid hastalarında, özellikle IL -6 ve IL-10 başta olmak üzere birçok interlökin ile çok sayıda proinflamatuvar sitokin plazmadaki seviyelerinde ciddi artışlar saptanmıştır. Özellikle interlökin altının yüksek seyretmesiyle hastalar çok daha şiddetli semptomlar göstermektedir (41). Koronavirüsün enfeksiyonu sonucunda oluşan dokulardaki şiddetli hasarlanmanın bağışıklık cevabındaki irregülasyon ve şiddetli sitokin artışı ile ilişkilendirilmiştir (42).

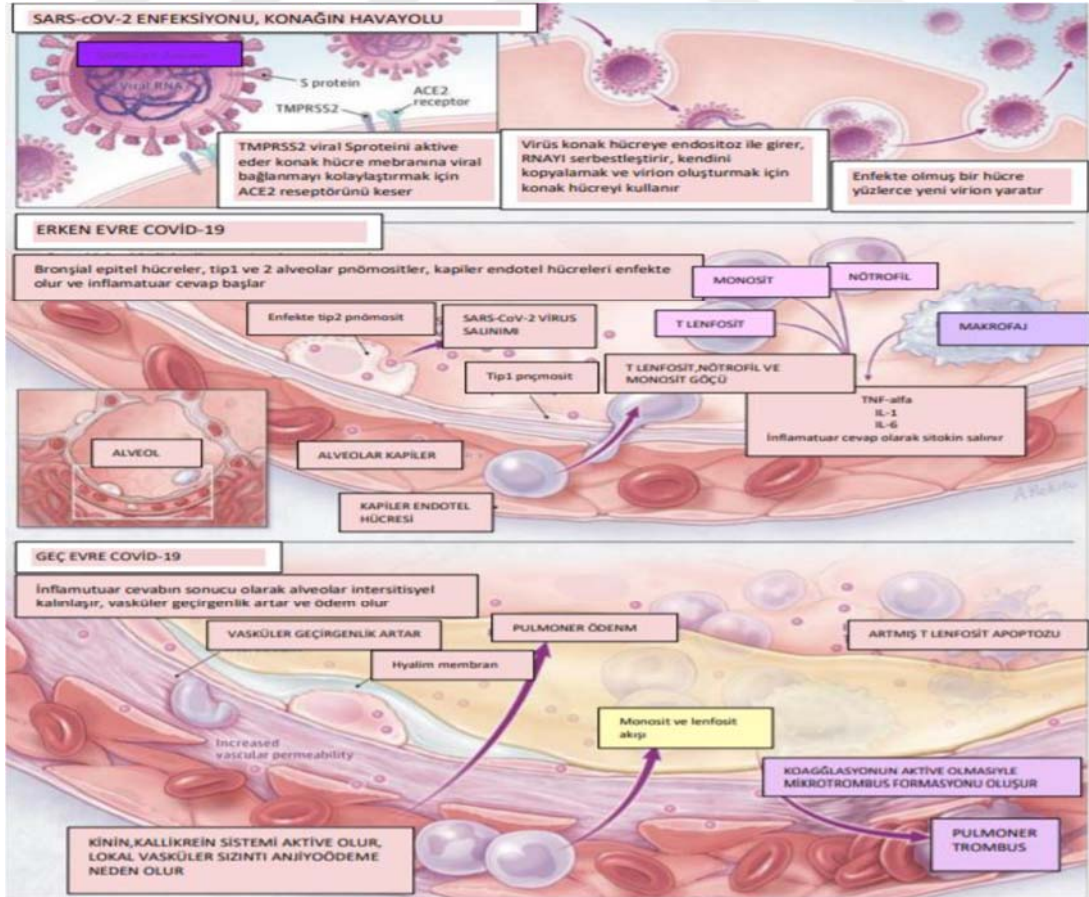
Dokularda meydana gelen hasarlanmalar immün sistemin çöpcü hücreleri olan granülositler ve doku histiyositlerinin hiperaktivasyon haline geçmesine sebep olmaktadır buna bağlı gelişen sendromun şiddetli hasara sekonder gelişen Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) olduğu görülmüştür. Özellikle hiperaktif sitokinlerin fırtına oluşturması sonucu Akut Respiratuvar Distres Sendromuna (ARDS) hızla progrese olan hastalar bildirilmiştir (43). MAS gelişen hastalarda neredeyse %50 oranında ARDS tablosu görüldüğü ve buna çok yüksek oranda salınan inflamatuvar sitokinler ve interlökinlerin sebep olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (44).

SARS-CoV bağışıklık sistemi tarafından tanınmamak ve konak hücrenin döngüsüne dahil olarak hayat döngüsünü devam ettirebilmek amacıyla MERS-CoV'dan çok farklı mekanizmalar geliştirmiştir. SARS-CoV ve MERS-CoV patern tanımlama reseptörü içermeyen çift membranlı veziküllerin meydana gelmesini indükler ve bu veziküller içinde çoğalır, bunun neticesinde konakçının virüsün

dsRNA'sını fark etmesi önlenmiş olur. Örneğin, MERS-CoV enfeksiyonu sonrası antijen sunumu ile ilgili gen ifadesi aşağı yönde düzenlenir. Bu sebeple, SARSCoV-2' ye karşı spesifik ilaç bulmak için immün sistemden kaçınmasını engellemek gereklidir. Lancet'de bildirilen koronavirüs vaka serisinde hastaların yaklaşık yüzde on beşinin ölüm sebebi olarak ARDS gösterilmiştir (45).

Sonuç olarak, COVID-19 patogenezinin tüm adımları henüz netleşmese de SARS-CoV-2'nin diğer betakoronavirüs ailesi üyesi hastalıklar olan SARS ve MERS ile benzer genetik dizilim ve benzer etki yolları göstermesi, koronavirüsün bağışıklık sistemi üzerine etkilerini göstermede ve tedavi planlanmasının yapılmasında yol gösterici olmuştur. Patogenez özeti Şekil 1'de gösterilmiştir.

Resim 1: SARS-CoV Patogenezi



2.1.6. Klinik

Koronavirüste birçok hastada görülmüştür ki; semptomlar yarı temastan yaklaşık dört ila beş gün sonra ortaya çıkmaktadır buna karşın inkübasyon süresi yaklaşık on dört gün kadar sürebilmektedir. Salgının erken döneminde bir çok kılavuzda temas sonrası yaklaşık on dört günlük karantina uygulaması bu sebeple önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada virüsün inkübasyon süresi yaklaşık olarak beş gün olarak gösterilmiştir (15).

Koronavirüsün bulaştığını göstermek için öncelikle respiratuar sistem olmak üzere örnekleme yapılan bölgelerde virüsün genetik materyalinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Respiratuar sistemden alınan örneklemeler, semptom başlangıcından çok kısa sonra virüsün genomunun bu bölgeden saptanması nedeniyle önemlidir. İlerleyen günlerde viral yük bu bölgede giderek zayıflamaktadır. Virüs ile enfekte olan bireylerin iki ila beş kişiyi solunum yolu ile enfekte edebilmektedir (19).

Koronavirüs ile enfekte hastalar çok değişken semptomlar gösterebilmektedir. Çok sayıda hasta herhangi bir semptom göstermezken hastaların bir kısmı şiddetli septik durum ve çoklu organ yetmezliği tablosuna ilerleyebilmektedir. Ülkemiz sağlık bakanlığının yayınladığı rehberde covid hastalığının semptomatik evresi komplike olmayan hastalık, pnömonili hastalık ve ağır pnömonili hastalık şeklinde üç ayrı gruba ayrılmıştır (15).

Koronavirüsü hastaları semptom göstermeseler de hastalığı bulaştırabilmektedir. Bu durum hastalığın pandemiye dönüşmesinde önemli bir rol oynamıştır. Semptom göstermeyen hastalar kliniği bu şekilde de devam edebilmesine rağmen ilerledikçe semptomatik hale gelebilmektedir. Bu hasta grubuna presemptomatik hasta denilmektedir. Semptom göstermeyen hastalar semptom gösteren hastalara nazaran daha az bulaştırıcılık göstermektedir. Bu hasta grubunun totale bakıldığında ne sıklıkta olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Yapılan bir çok çalışma bulunmaktadır semptom göstermeyen hasta grubunu nitelemek adına. Çalışmalarda çok geniş bir skalada oranlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda yüzde elli olarak gösterilirken bazı çalışmalarda yüzde beş kadar saptanmıştır (46).

Klinik semptomlar ile giden hastalıkta erken dönem klinik bulgular tüm virüs enfeksiyonlarında olduğu gibi ciddi benzerlik göstermektedir. COVID-19'da erişkinlerde semptomlar hafiften ağıra değişmekle birlikte; ateş, halsizlik, kırgınlık, öksürük, yaygın kas ağrısı ve genellikle 1 hafta içerisinde gerileyen dispne ile karakterize bir klinikle karşımıza çıkmaktadır. Bazı hastalarda semptomların fazik şekilde görüldüğü bildirilmiş olsa da çoğunlukla aşamalı şekilde asemptomatik halden ağır kliniğe doğru bir gidiş izler. Diğer yaygın semptomlar arasında halsizlik, yorgunluk, nörolojik semptomlar, baş ağrıları, ishal ve anosmi bulunmaktadır (47).

Koronivirüsün sebep olduğu belirtiler çok geniş bir skalada görülmekte olup çok hafif belirtilerden şiddetli belirtilere kadar farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın başlangıç noktalarından olan Pekin'de yaklaşık yetmiş bin hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların çok büyük kısmının hafif belirtiler ile gittiğini çok az bir kısmının şiddetli hastalık belirtileri gösterdiği ve öölüm ile sonuçlanan klinik bulgulara sahip olduğu gösterilmiştir (26).

Yapılan çalışmalar sonucunda bir çok faktörün hastalığın ilerleyişi açısından önemli rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle ek hastalıklar ve ileri hasta yarı mortalitede önemli belirteçlerdendir. Yaşlı hastalarda ve ek hastalığı olanlarda hastalık çok şiddetli ilerlemektedir (23). Salgının erken günlerinde özellikle Asya kökenli çalışmalarda ileri hasta yaşı ve komorbid hastalıkların hastalığın gidişatını önemli ölçüde değiştirdiği gösterilmiştir. Neredeyse tüm çalışmalar genç yaşta hastalığın daha hafif belirti ve bulgularla seyrettiğini daha ileri dönemlerde ise hızla mortal seyredebildiğini göstermiştir. Avrupada orta yaş gruplarında hastalığın komorbid hastalığa göre seyrinin değiştiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. (48).

Pıhtılaşma bozuklukları özellikle kritik hastalığı olanlarda gözlenmiştir. Venöz tromboembolizm için risk faktörleri, yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, koroner arter hastalığı ve geçirilmiş miyokardiyal enfarktüs ve hastane başvurusunda yüksek D-dimer seviyeleri (D-dimer>500 ng / ml) olarak belirlenmiştir. En çok derin ven trombozu ve pulmoner emboli izlenmiştir (49).

İkincil enfeksiyonların, özellikle bakteriyel ve mantar ko-enfeksiyonlarının Covid-19'a çok sık eşlik etmediği yönünde çalışmalar mevcuttur. Öte yandan virüslerin bakteriyel patojenlerin solunum yolu epiteline yapışmasını artırarak bakteriyel ko-enfeksiyonu arttırdığı çalışmalar da mevcuttur. Wuhan'da hastanede

yatarak tedavi gören Covid-19 tanılı hastaların verileriyle yapılan bir kohortta ölen hastaların %50'sinde ikincil bir enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (50-52).

2.1.7. Labaratuar

Koronavirüs ile infekte olan hastalarda tam kan sayımları ve biyokimyasal labaratuar değerlerinde ciddi bozukluklar görülebilmektedir. Böbrek, karaciğer fonksiyon bozuklukları kalp enzinlerinde artışlar görülebilmektedir. Kan değerlerinin incelendiği çalışmalarda çoğu zaman akut faz reaktanlarının ve pıhtılaşma değerlerinin çok yüksek saptandığı görülmüştür. Tüm bu değişiklikler daha kötü bir klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir. Diğer çalışmalarda da plazma protein seviyelerindeki düşüklüğün hastalığı prognozu ile ters orantılı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

Koronavirüs ile infekte hastalarda lenfosit seviyeleri birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi düşük saptanmaktadır. Pandeminin erken döneminde lenfosit düzeyi ve kliniği karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hafif, orta ve ciddi lenfopeni duruma göre hastalığın kliniği korele görülmektedir. Her ne kadar koronavirüse spesifik bir durum olmasa da lenfosit düzeylerinde düşüş prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır (54).

İnflamatuar sitokinleri içeren birçok değişik yayınlanmış veri vardır. Birçok hastalıkta olduğu gibi interlökin altı düzeyleri ile hastalığın prognozu arasında ilişki gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalar öncelikli olmak üzere klinik çalışmaların çoğunda bu tez doğrulanmıştır (54). İnterlökin iki seviyesi ile hastalığın prognozunu ilişkilendiren çok sayıda çalışma da bulunmaktadır. Yüksek interlökin iki seviyeleri de kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur (52) .

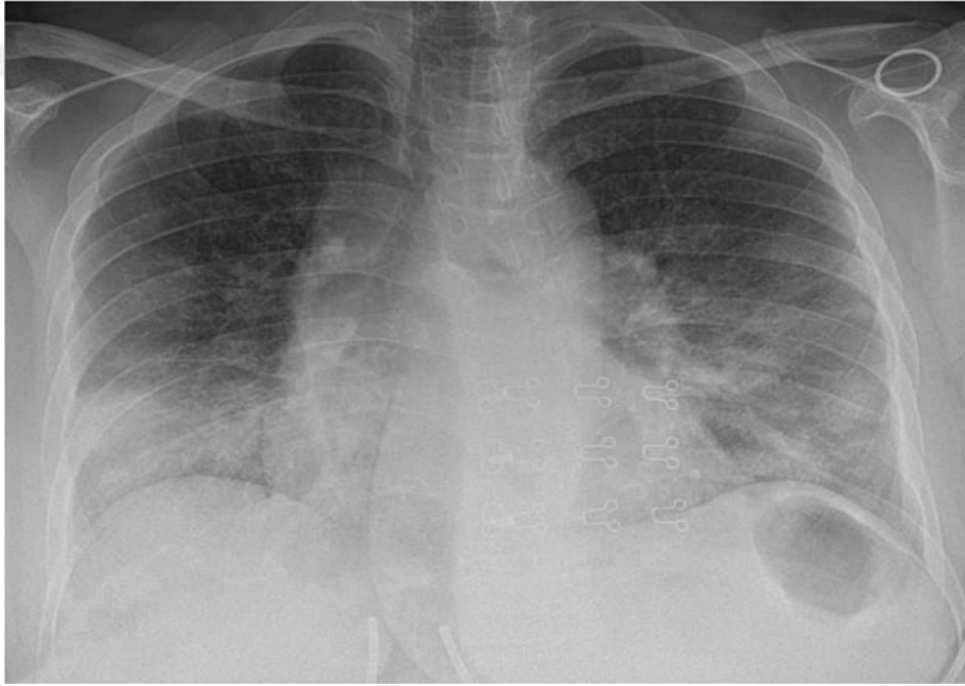
Başvuru sırasında, pnömonili birçok hasta normal serum prokalsitonin düzeylerine sahiptir. Bununla birlikte yoğun bakım takibi gereken hastalarda daha yüksek olma olasılığı da mevcuttur. Rodriguez ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemeye göre, laboratuvar parametrelerinde en yaygın değişiklikler albümin seviyesinin azalması (% 75,8), artan C-reaktif protein (CRP) seviyeleri (% 58,3), yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri (% 57,0), ve lenfopenidir (% 43,1). Koagülopati ile bağlantılı olarak, protrombin zamanlarının orta derecede uzaması (hastaların > % 5' inde uzamış), hafif trombositopeni (hastaların yaklaşık %

30'unda mevcut) ve yükselmiş D-dimer değerleri (hastaların% 43-60'ında mevcut) yaygındır (55).

2.1.8. Görüntüleme Bulguları

Röntgen erken dönemde koronovirüs enfeksiyonunun pulmoner bulgularının gösterilmesinde kullanılmıştır özellikle akciğerinde her iki kısmında, üst kısımlar korunmuş, lateral duvarlarda yoğunlaşmış, düzenli olmayan infiltrate alanlar sıklıkla saptanmaktadır (Resim 2a ve 2b). Ayrıca pnömotoraks ya da plevral efüzyon şüphesi olan vakalarda direk grafi tercih edilebilir.

Resim 2a: Başvuru anında akciğer grafisi



Röntgen raporu: Her iki akciğer orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli konsolidasyonlar izleniyor.

Resim 2b: Tedavi sonrası akciğer grafisi



Röntgen raporu: Dansite alanlarında belirgin gerileme mevcut

Pandeminin başlarında röntgen sıklıkla kullanılan bir yöntemken birçok vakada tanının gecikmesine sebep olması sebebiyle yerini tomografiye bırakmıştır. Buna karşın yaşlı olmayan, fit hastalarda hala daha düşük radyasyon kullanılması sebebiyle tercih edilebilmektedir. Yapılan birçok çalışmada röntgenin duyarlılığının yüzde ellinin altında olduğu gösterilmiştir (56). Akciğer tomografisi salgının erken dönemlerinden sonra sıklıkla ilk sırada tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur. Tanı yöntemi olarak kullanılmamakla beraber hastalığın şiddeti ve dışlanması önemli rol oynamaktadır. Duyarlılığı çok yüksek iken özgüllüğünün düşük olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (57).

Koronavirüsün sebep olduğu akciğer infeksiyonunda da buzlu cam görüntüsü saptanmaktadır. Özellikler pulmoner dokunun lateral yüzeylerinde yer alan konsalide alanların eşlik ettiği lezyonlar sıklıkla izlenmektedir. Bunun yanında birçok bulgu beraberinde saptanabilmektedir. Diğer sistemik hastalıkların pulmoner tutulumlarında da görülebilen loblar arasında yer alan septumların kalınlaşmaları, damarsal yapılarda belirginleşmeler, KOAH'ta görülen bronşiektazi gibi belirtiler de nadir de olsa saptanabilmektedir. Erken dönemde hafif bulgular varken belirli belirsiz izlenimler varken ilerleyen dönemlerde tüm bulgular bir arada görülebilmektedir (58).

COVID-19 için karakteristik göğüs bilgisayarlı tomografik görüntüleme anormallikleri, yaygın, periferik buzlu cam opasiteleridir. Buzlu cam opasitelerinde iyi tanımlanmamış kenarlar, hava bronkogramları, pürüzsüz veya düzensiz interlobüler veya cilt arası kalınlaşma ve bitişik plevrada kalınlaşma vardır. BT görüntüleme, COVID-19'u diğer bulaşıcı pnömoni nedenlerinden güvenilir bir şekilde ayırt etmez, ancak SARS-CoV-2, opasitelerin tercihen periferik dağılımı, plevral efüzyonların olmaması ve lenfadenopatinin olmaması ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.1.9. Tanı

Covid-19 hastalığı için bu gün önerilen ilk tanı testi; tercihen üst solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'yı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle yapılan nükleik asit amplifikasyon testidir (60). Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında, RT-PCR testinin duyarlılığı, temastan 4 gün sonra % 33, semptom başlangıcında % 62 ve semptom başlangıcından 3 gün sonra % 80 oranında olduğu bildirilmiştir (61).

Ülkemizin sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi'nde de üst solunum yolu örnekleri; nazofarengeal sürüntü örneği, orofarengeal sürüntü örneği, kombine nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örnekleri, orta burun (derin burun) örneği, ön burun örneği olarak önerilmiştir (62). CDC'nin rehberlerinde ayrıca nazofarengeal yıkama/aspirat örneği ve tükürük (1-5 ml) örneği önerilir. Alt solunum yolları örneklerinde viral yükün ve pozitif test sonucunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Alt solunum yolu örneklerinden balgam örneği toplamak için hastanın indüklenmesi önerilmez çünkü oluşacak aerosollerin sağlık personeli için yaratacağı enfeksiyon riski mevcuttur. Bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat, plevral efüzyon örneği ve akciğer biyopsisi ise şiddetli hastalığı olanlar için önerilmiştir (63).

Serolojik testler, aktif enfeksiyondan çok geçirilmiş enfeksiyon hakkında fikir verir. Diğer enfeksiyöz hastalıklarının tersine SARS-CoV-2 Ig-M, semptomlar başladıktan yaklaşık iki hafta sonra, SARS-CoV-2 Ig-G ile aynı zamanda yükselmeye başlar. Bu yüzden genelde kanda her iki antikor beraber izlenir. Ig-M için 2. Haftada duyarlılık %73 ve Ig-G için 4. haftada duyarlılık %88 hesaplanmıştır. Serolojik testlerin daha çok klinik şüpheye rağmen nükleik asit amplifikasyon testi

ile gösterilemeyen enfeksiyonlarda ve seroprevelans çalışmalarında kullanılması önerilir (64).

2.1.10. Tedavi

Günümüzde COVID-19 sağaltımında hastalarda kullanılabilen birtakım ajanlar mevcuttur. Bu ajanların güvenli oluşu çalışmalarla ispatlanmış, lakin etkili oluşuyla alakalı veriler yeterli derecede mevcut değildir. Özgül sağaltımın bulunması için çalışmalar aktif olarak devam etmekte ve neticeleri beklenmektedir. Halihazırda özgül olmayan sağaltımlar arasında maske kullanımı, sosyal mesafe korunumuna ve bireysel temizlik kurallarına uyulması vardır. Özgül sağaltımın olmaması dolayısıyla hastalığın önlenmesi oldukça önemlidir (65).

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin SARS-CoV-2'nin viral girişini ve endositozunu in vitro inhibe eden ve in vivo faydalı immünmodülatör etkilere sahip olabileceğini göstermiştir ancak COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda net bir fayda göstermediği izlenmiştir. Aynı zamanda QT uzaması gibi kardiyak yan etkilerin bulunması ve ispatlanmış etki nedeni ile bakanlık tedavi kılavuzundan kaldırılmıştır (66).

Yapılan birçok araştırmada bu ajanların yararı ispatlanamamıştır. Çin'de 30 hastanın olduğu çalışmada hidroksiklorokin tedavisi ile standart sağaltım kıyaslandığında aradaki farkın anlamlı olmadığı bulunmuştur (67). Yaklaşık 1500 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalar üç ayrı kola ayrılmıştır. Hastaların bir kısmı azitromisin, bir kısmı hidroksiklorokin, bir kısmı ise kombinasyon terapisi kollarına yerleştirilmiştir. Her üç kol arasında ölüm oranları açısından farklılık saptanmamış (68). Yapılan bir diğer çalışmada yaklaşık 300 hasta değerlendirilmiş ve hastalar iki ayrı kolda incelenmiştir. Hastaların bir kısmı antimalaryal tedavi alırken bir kısmı tedavi almamış. Her iki kol arasında şikayetlerin düzelme süreleri ve hastanede yatma oranları açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır (69).

Favipiravir influenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe eder. Shenzhen'de yapılan 80 hastalık bir çalışmada favipiravir alan 35 hastanın, favipiravir almayan 45 hastaya kıyasla daha kısa viral klirens süresi gösterdiği bulunmuştur (medyan 4 güne karşı medyan 11 gün). X-ray görüntüleme incelemeleri de favipiravir alan hastaların

görüntülemelerinde daha yüksek bir iyileşme oranı olduğunu göstermiştir (% 91,43 e karşı % 62) (70).

HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleridir. Lopinavir ve ritonavirin başlangıçta SARS ve MERS'in 3- kimotripsin benzeri proteazını inhibe ettiği varsayılmış ve randomize olmayan bir çalışmada SARS hastalarının klinik sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür. İn vitro viral replikasyonu bozan bu antiviral ajanların kullanımı, ciddi COVID-19 tanısı olan 199 hasta üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada standart bakım ile karşılaştırıldığında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (71).

Favipravir pandeminin erken dönemlerinde tedavi planlamasında bulunmamaktaydı. Viral etkinliğini RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini etkin bir şekilde kısıtlayarak göstermektedir. Çok sayıda endikasyonda kullanılan bir ilaçtır. Daha önceleri direnç gösteren influenza infeksiyonlarına karşı geliştirilmiştir. Salgın döneminde öncelikle Asya'da olmak üzere kullanılmaya başlamıştır. Birçok çalışmada birçok viral hastalığın tedavisinde devam eden çalışmaları bulunmaktadır. Bir dönem ülkemizin sağlık bakanlığının kılavuzunda da yer almasına karşın son dönemde kılavuzdan çıkarılmıştır (72).

RNA bağımlı RNA inhibitörlerinden olan remdesivir COVID-19 tedavisinde ümit vaat etmektedir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1063 yetişkinin bulunduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın ilk ön sonuçları, 10 gün remdesivir alarak randomize edilen hastaların iyileşme süresinin, plasebo grubundaki hastalara göre daha kısa olduğunu saptamıştır (11'e karşı 15 gün). Alt grup analizine bakıldığında bu faydanın yüksek akımlı nazal oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ihtiyacı olan hastalardan ziyade, oksijen ihtiyacı olan hastalarda görüldüğü bulunmuştur (73).

Randomize kontrollü olarak yapılmış olan COVID-19 Terapisinin Rastgele Değerlendirilmesi (RECOVERY) çalışmasında, COVID-19 tanısı alan 2104 hastaya, 10 gün süre ile deksametazon 6 mg/gün dozunda verilmiş ve 4321 hasta normal bakım almış olup çalışmanın sonucunda deksametazon alan hastaların 28 günlük mortalitelerinin azaldığı gösterilmiştir (% 21,6'ya karşı % 24,6) ($p=0,001$) ve en çok fayda semptomları 7 günden fazla süredir devam eden ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gözlenmiştir. Uzun vadeli mortalite verilerinin görülmeye devam ettiği ve kontrol grubu mortalitesinin bildirilen aralıkların üst ucunda olduğu

konusundaki uyarılarla, bu bulgular şiddetli COVID19'da glukokortikoidlerin terapötik etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir (74). Bu çalışmaların 7'sinden elde edilen verilerle yapılan yakın tarihli bir meta analizi, steroid tedavisi gören hastalarda daha düşük mortalite göstermiştir ve RECOVERY sonuçlarına olan güveni arttırmıştır (75).

İnterferon gama, interlökin 1, interlökin 6 ve kompleman faktör 5a gibi anahtar inflamatuvar araçlara karşı yönlendirilen monoklonal antikorların tümü, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben oluşan, organ hasarına neden olan aşırı enflamatuvar yanıtı önlemeyi hedefler. Bunlar içinde IL-6 inhibitörlerinden tocilizumab ve sarilumab en iyi bilinenler olup, bu antikorlarla ilgili devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi protokolünde, tocilizumab kullanımı, kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz tek doz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir (76).

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, tocilizumaba göre kısa yarılanma ömrü olması nedeni ile, bazı uzmanlar tarafından daha çok tercih edilmektedir (tocilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken, anakinra yarı ömrü 4-6 saattir). İtalya'da yapılan, hiperinflamatuvar yanıt göstermiş olan hastaları içeren retrospektif kohort çalışmasında, anakinra standart ve yüksek doz olarak verilmiş ve yüksek doz verilen hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (77).

Serum plazma, hastalığı geçirmiş bireyin kanında hastalığa karşı nötralizan antikorları barındıran kısımdır. SARS ve şiddetli influenza tedavisinde serum plazmanın etkililiğinin değerlendirildiği çalışmada sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (78).

FDA tarafından 2020'nin ilk çeyreğinde koronavirüs tedavisinde konvelasan plazma naklinin kullanımı ile sağkalımı arttırabildiği açıklanmıştır. İlerleyen dönemlerde yapılan araştırmalarda geçerli bir tedavi yöntemi olmadığı saptanmıştır (79).

Asya'da yapılan bir çalışmaya yaklaşık 100 hasta dahil edilmiştir. Ağır pnömonisi olan hastaların da yer aldığı çalışmanın sonucunda immün plazma değişiminin tedavide etkin bir rol oynamadığı gösterilmiştir. Hatta birçok hasta için çalışma devam ederken hastaların genel durumun kötüleşmesi üzerine hastalar

çalışma dışı bırakılmıştır (80). Pandeminin başlarında bu tedavi yöntemi umut vaad ederken ilerleyen dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki plazma değişiminin tedaviye ek katkısı bulunmamaktadır.

Şiddetli koronavirüs hastalığı ile takipli hastalarda yaygın pıhtılaşma sistem bozuklukları ve tromboz-emboli klinikleri saptanmaktadır. Yaklaşık 180 hastanın yer aldığı Flemenk kökenli bir çalışmada yaklaşık yüzde otuz oranında trombotik ve iskemik hastalıklar ve komplikasyonlar saptanmıştır.(81). Bu nedenle salgının erken dönemlerinden beri düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi birçok kılavuzda önerilmektedir. Engel bir durum olmadığı şartlarda profilaktik olarak antikoagülan tedavi verilmesi ülkemiz sağlık bakanlığı kılavuzlarınca da hala önerilmektedir (82).

2.2. EORTC QLQ-C30 Yaşam Kalitesi Ölçeği

Yaşam kalitesini belirleyen birçok ölçek bulunmaktadır. Çalışmamızda da kullandığımız EORTC-QLQ-C30 ölçeğinin içerik çalışmaları Öz ve Beşer tarafından yapılmıştır. Cronbach alfa katsayısı r birimi ile gösterilmektedir ve bu çalışmada da 0,9014 olarak saptanmıştır. Evrensel olarak kullanılan bir ölçek olup birçok çalışmada güvenilirliği gösterilmiştir (83). EORTC-QLQ-C30 Yaşam Kalitesi Ölçeği toplamda üç başlık içermektedir. Bu başlıklardan genel sağlık skalası, fonksiyonel skala ve semptom skalası ana başlıklarken toplamda otuz soru bulunmaktadır. Fonksiyonel skala; bilişsel, duygusal, fiziksel, rol ve sosyal fonksiyonlardan oluşmaktadır. Semptom skalası olarak birçok semptomun içerisinden ağrı, bitkinlik ve kusmaya yer verilmiştir. Bunların yanı sıra nefes darlığı, uyku bozuklukları, anoreksi, kabızlık, ishal ve maddi alım gücü içeren sorular bulunmaktadır. Ölçekte ilk 28 madde dörtlü likert tipi ölçek örneğidir ve maddeler Hiç: 1, Biraz: 2, Oldukça: 3, Çok: 4 puan olarak yorumlanmaktadır. Ölçeğin 29. sorusunda hastadan 1'den 7'ye kadar olan ölçek ile (1: çok kötü ve 7: mükemmel) sağlığını ve 30. soruda genel yaşam kalitesini yorumlaması beklenmektedir. Son iki soruda genel iyilik durumu değerlendirilmektedir. Hastaların fonksiyonel ve genel sağlık skalaları ne kadar yüksek ve semptom skalası ise ne kadar düşük ise yaşam kalitesi o kadar yüksektir.

çalışması Başak Bolayır tarafından dahiliye ve cerrahi kliniğinde yatan yaklaşık 270 hasta ile analiz edilmiştir (85). NRS 2002 ile kişilerin nutrisyon düzeylerinin yeterli olup olmadığı ve malnütrisyon risk oranlarının saptanması hedeflenmektedir. Testte en başta kişiler ön tarama testi ile değerlendirilmektedir. Ön tarama testinde kişiye VKİ $20,5 \text{ kg/m}^2$ 'nin altında mı, son 3 ayda zayıflamış mı, son bir haftada iştahsızlık yaşamış mı ve kişinin genel durumu ağır mı sorgulanır. Mevcut sorulardan en azından birinin cevabı evet olursa asıl tarama bölümü olan test yapılır, şayet bütün soruların cevabı hayır olursa düzenli aralıklarla bu ön tarama testi tekrar uygulanır. Testin asıl tarama bölümünde kişilerin nutrisyon düzensizliği ve hastalığın şiddeti değerlendirilmektedir. Zayıflama oranına göre nutrisyon düzensizliği; yok (0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan) ve ağır (3 puan) şeklinde puanlandırılır. Hastalığın puanlaması; yok (0 puan), hafif (1 puan), orta (2 puan) ve ağır (3 puan) olarak yapılmaktadır. Tüm taramadan oluşan puanlar toplanarak değerlendirilir. Yetmiş yaşını geçmiş hastalara ek olarak bir puan daha verilir. Eğer toplam skor 3 ve üzerinde ise hastada beslenme riskinin mevcut olduğu kanısı oluşur ve beslenme planı uygulanır, toplam skor 3'ün altında ise tarama testi belirli periyotlarla tekrarlanır (86).

Resim 4: NRS 2002

NÜTRİSYONEL RİSK SKORU (NRS-2002) DEĞERLENDİRME FORMU				
KODU: HB.FR.16	YAYIN TARİHİ: 01.01.2019	REVİZYON NO: 0	REVİZYON TARİHİ:	SAYFA NO: 01
Adı Soyadı: _____ Yaşı: _____ Cinsiyeti: _____ Boy:cm Kilo:gr. Protokol No: _____ Yatış Tarihi: _____ Servisi: _____ Oda No: _____				
NRS Değerlendirme Tarihi: _____				
ÖN DEĞERLENDİRME				
• Vücut kitle endeksi (VKİ) < 20,5 kg/m² mi? Evet Hayır • Hasta son 3 ayda kilo kaybetti mi? Evet Hayır • Geçen hafta gıda alımında azalma oldu mu? Evet Hayır • Hasta ileri derecede hasta mı? (örneğin yoğun bakımda mı?) Evet Hayır				
Bu sorulardan biri "Evet" ile cevaplanırsa, Esas Değerlendirmeye devam edilir. Bütün sorular "Hayır" ile cevaplanırsa, hastaya her hafta yeniden Ön Değerlendirme yapılır. Hastaya örneğin büyük bir ameliyat yapılması planlanıyorsa, olası bir riske karşı, önlem mahiyetinde bir beslenme planı uygulanması gerekir.				
ESAS DEĞERLENDİRME				
Beslenme Durumundaki Bozulma	Puan		Hastalık Şiddeti	Puan
Normal beslenme durumu	0 (Yok)	+	Normal besin gereksinimi	0 (Yok)
3 ayda > %5 kilo kaybı veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	1 (Hafif)		Kalça fraktürü, Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: Siroz, KOAH, Kronik Hemodiyaliz, Diyabet, Onkoloji	1 (Hafif)
2 ay içinde kilo kaybı > %5 veya VKİ 18,5-20,5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin % 25-50'si	2 (Orta)		Majör Abdominal Cerrahi, İnme, Şiddetli Pnömoni, Hematolojik Malignite	2 (Orta)
1 ay içinde kilo kaybı > %5 (3 ayda > %15) veya VKİ < 18. 5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal ihtiyacının %0-25'i	3 (Şiddetli)		Kafa travması, Kemik iliği transplantasyonu, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)	3 (Şiddetli)
TOPLAM SKOR :	+1 yaşı ≥70 ise	TOPLAM SKOR:		
TOPLAM (Nütrisyonel Risk Skoru) NRS 2002:				
Total Skorun Hesaplanması: İlk önce Beslenme Durumundaki Bozulma bölümünün puanı bulunur. Sonra Hastalık Şiddeti puanı bulunur. Toplanır. En son olarak da hastanın yaşı 70 yaş ve üstü ise 1 puan daha eklenir. Böylece hastanın NRS bulunur. Puan ≥3: Beslenme riski mevcut, beslenme planı başlatılır. Puan <3: Haftada bir NRS 2002 değerlendirmesi yapılması gerekir. Eğer büyük bir cerrahi müdahale yapılması planlanıyorsa, olası risklere karşı önlem mahiyetinde bir beslenme planı uygulanmalıdır.				
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut Ağırlığı (kg.) / Boy uzunluğunun karesi (m.) Örnek: Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = 50 / (1.60x1.60)				

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Eğitim ve Araştırma hastanesine Ocak 2022 ila Mart 2022 tarihlerinde polikliniğe başvurmuş veya serviste yatmakta olan malignite tanısı almış 324 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine uygun olarak planlandı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 15/12/2021 tarihli ve 2021/317 karar nolu etik kurul onayı sonrası çalışma başlatıldı. Hastaların bilgilerine, hasta dosyalarından, otomasyon sisteminden ve patoloji arşivinden ulaşıldı.

İsim soyisim, yaş, cinsiyet , boy, vücut ağırlığı, eğitim durumu, mesleği ve çalışma durumu, yaşadığı yer, patolojik tanısı, hastalığın evresi, aldığı kemoterapiler ve şu anda aldığı tedaviler, pandemi sürecinde hastane randevularını erteleyip ertelemediği, pandemi süresinde tedavi almayı korku nedeniyle erteleyip ertelemediği, covid 19 hastalığını geçirip geçirmediği, aynı evde covid 19 hastalığını geçiren olup olmadığını, covid 19 aşısı olup olmadığını araştırdığımız sosyodemografik veri formumuz ile hastalar değerlendirilip devamında NRS-2002 ve EORTC QLQ-C30 anketleri yapılmıştır. NRS-2002 ve EORTC QLQ-C30 anketleri resim 3a, 3b ve 4'te gösterilmiştir. QLC genel olarak 3 grupta incelenebilir. Bunlar fonksiyonel skala (fiziksel, rol, kognitif, emosyonel, sosyal), semptom skalası (halsizlik, ağrı, bulantı, kusma, dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, konstipasyon, diyare, maddi zorluk) ve genel sağlık skorudur (madde 29-30). Fonksiyonel skala hesaplamasını 5 skalanın aritmetik ortalaması olarak, semptom skalasını da 9 skalanın aritmetik ortalaması ile hesapladık.

Sosyodemografik Veri Formu

Adı soyadı

Yaş/cinsiyet

Dosya numarası

Sosyal güvencesi

Yaşadığı yer: kırsal/şehir merkezi

Boy/kilo/vki

Tanısı/ hastalık evresi

Geçmiş tedaviler/ güncel tedavi nelerdir?

Kemoterapi ve/veya radyoterapi alıyor mu ?

Eğitim durumu

Medeni durumu

Pandemi döneminde poliklinik kontrollerinizi ertelediniz mi?

Pandemi döneminde kt ve rt almaya ara verdiniz mi?

Covid-19 hastalığı geçirdiniz mi?

Kimle yaşıyor/aynı evde yaşayan insanlardan covid-19 hastalığını geçiren oldu mu?

Aşı oldunuz mu?

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş ve üzeri hastalar
2. Malign tümörü olan hastalar
3. Merkezimizde takipli hastalar
4. Dosyaları eksiksiz olan hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Çalışmaya katılmayı reddeden hastalar
2. Dosyaları eksik olan hastalar
3. Başka merkezde takip edilen hastalar
4. 18 yaş altı olan hastalar

3.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Ölçeklerden elde edilen değişkenlerin normal dağılım testi Shapiro Wilk testi ile incelenmiş ve normal dağılıma sahip olmadığı belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bu değişkenlerin kategorik değişkenlere göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Buna ek olarak, çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn's testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 324 hasta dahil edildi. Hastaların %49,07'si (159 hasta) erkek, %50,93'ü (165 hasta) ise kadındı. Hastaların büyük çoğunluğunun sosyal güvencesi bulunmaktaydı (%98,77). Şehir merkezinde yaşayan hasta sayısı 267 (%82,41) iken kırsal bölgede yaşayan hasta sayısı 57 (%17,59)' idi. Hastaların çoğunluğu (%49,38) ilkokul mezunuydu. Hastaların %70,06'sı (227 hasta) evre 4 iken, % 9,57'si (31 hasta) evre 3, %18,21'i (57 hasta) evre 2, %2,16'sı (7 hasta) evre 1 idi. Toplam 324 hastanın %96,3'ü kemoterapi, %32,72'si ise radyoterapi almıştı.

Tablo 1: Sosyodemografik Veriler-1

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	159 (49,07)
	Kadın	165 (50,93)
Sosyal güvence	Evet	320 (98,77)
	Hayır	4 (1,23)
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	267 (82,41)
	Kırsal	57 (17,59)
Evresi	Evre 1	7 (2,16)
	Evre 2	59 (18,21)
	Evre 3	31 (9,57)
	Evre 4	227 (70,06)
Kemoterapi	Evet	312 (96,3)
	Hayır	12 (3,7)
Radyoterapi	Evet	106 (32,72)
	Hayır	218 (67,28)
Eğitim durumu	Okuryazar değil	75 (23,15)
	İlkokul	160 (49,38)

	Ortaokul	25 (7,72)
	Lise	39 (12,04)
	Üniversite	25 (7,72)

Çalışmamıza katılan hastaların %87,96'sı (285 hasta) evli iken, %8,02'si (26 hasta) dul, %4,01'i (13 hasta) bekardı. Pandemi döneminde hastaların %58,64'ü (190 hasta) poliklinik kontrollerini ertelerken, %32,1'i (104 hasta) kemoterapi almayı ertelemişti. Hastalarımızın %20,37'si (66 hasta) COVID 19 hastalığını geçirmişti. Ailesiyle beraber yaşayanlar hastaların %96,91'ini oluştururken, hastaların %36,42'sinin aile bireylerinden en az biri COVID 19 hastalığını geçirmişti. Hastaların %76,23'ü (247 hasta) aşı olmuşken, %23,77'si (77 hasta) aşı olmamıştı.

Tablo 2: Sosyodemografik Veriler-2

Medeni durumu	Evli	285 (87,96)
	Bekar	13 (4,01)
	Dul	26 (8,02)
Pandemi döneminde poliklinik kontrolünü erteleme	Evet	190 (58,64)
	Hayır	134 (41,36)
Pandemi döneminde poliklinik kemoterapiyi erteleme	Evet	104 (32,1)
	Hayır	220 (67,9)
Covid19 hastalığını geçirme	Evet	66 (20,37)
	Hayır	258 (79,63)
Kiminle yaşıyorsunuz	Ailesiyle	314 (96,91)
	Yalnız	10 (3,09)
Aile bireylerinden covid19 geçiren oldu mu?	Evet	118 (36,42)
	Hayır	206 (63,58)
Aşı oldunuz mu?	Evet	247 (76,23)
	Hayır	77 (23,77)

Tablo 3’de gösterildiği gibi; hastaların ortalama yaşı 58 (19-83) iken, ortalama vücut ağırlığı 70 (35-125), ortalama boyu 165 (140-196), ortalama vücut kitle indeksi ise 25,08 (13,84-45,91)’idi.

Tablo 3: Sosyodemografik Veriler-3

	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)
Yaş (yıl)	56,19 $\pm$ 13,14	58 (19 -83)
Vücut ağırlığı (kg)	70,33 $\pm$ 13,6	70 (35 -125)
Boy (cm)	164,9 $\pm$ 8,83	165 (140 -196)
VKİ (m2/kg)	25,96 $\pm$ 5,26	25,08 (13,84 -45,91)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %22,8’i (74 hasta) meme kanseri, %19,7’si (64 hasta) kolorektal kanser, %17,5’i (57 hasta) akciğer kanseri, %15,1’i (49 hasta) ise genitoüriner sistem kanseri ile takipliydi (Tablo 4).

Tablo 4: Sosyodemografik Veriler-4

Tanı	Sayı	Yüzde %
Meme Kanseri	74	22,8
Kolorektal Kanser	64	19,7
Akciğer Kanseri	57	17,5
Genito Üriner Sistem Kanserleri	49	15,1
Pankreas Safra Yolları Kanserleri	33	10,1
Mide Özofagus Kanserleri	14	4,32
Baş Boyun Kanseri	13	4,01
Diğer Kanserler	20	6,17

Çalışmamızdaki hastaların tanılarına göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeklerine bakıldığında genel sağlık skoru meme kanserinde ortalama 45,81, kolorektal kanserde ortalama 43,31, baş boyun kanserinde ortalama 42,00 ve akciğer kanserinde ortalama 40,07 olarak saptandı. Taniya göre genel sağlık skorunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,401$). Fonksiyonel skalaya göre meme kanserinde ortalama 50,39, kolorektal kanserde ortalama 52,40, baş boyun kanserinde ortalama 53,80 ve akciğer kanserinde ortalama 49,14 olarak saptandı. Taniya göre fonksiyonel skalada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,365$). Symptom skalasına göre meme kanserinde ortalama 38,50, kolorektal kanserde ortalama 41,43, baş boyun kanserinde ortalama 39,16 ve akciğer kanserinde ortalama 41,77 olarak saptandı. Taniya göre symptom skalasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,294$).

Tablo 5: Taniya göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

							p
		Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	25. Persentil	75. Persentil	
Genel sağlık skoru	Akciğer Kanseri	40,07	18,94	41,00	25,00	50,00	0,401
	Meme Kanseri	45,81	21,13	50,00	33,00	58,00	
	Baş Boyun Kanseri	42,00	26,02	41,00	25,00	58,00	
	Mide Özofagus Kanserleri	37,07	20,45	37,00	25,00	50,00	
	Pankreas Safra Yolları Kanserleri	38,21	22,59	33,00	16,00	58,00	
	Kolorektal Kanseri	43,31	20,26	50,00	29,00	54,00	
	Genito Üriner Sistem Kanserleri	39,41	18,97	41,00	25,00	58,00	
	Diğer Kanseler	36,70	25,89	29,00	16,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Akciğer Kanseri	49,14	17,26	46,40	36,60	63,20	0,365
	Meme Kanseri	50,39	17,25	51,90	40,40	63,00	
	Baş Boyun Kanseri	53,80	25,67	61,20	44,20	71,40	
	Mide Özofagus Kanserleri	45,96	21,45	45,80	29,80	63,80	
	Pankreas Safra Yolları Kanserleri	44,64	21,49	38,40	28,40	64,60	
	Kolorektal Kanseri	52,40	18,10	53,50	43,60	62,80	
	Genito Üriner Sistem Kanserleri	48,17	18,99	48,40	34,20	61,60	
	Diğer Kanseler	44,09	18,13	41,30	31,00	58,70	

Semptom Skalası	Akciğer Kanseri	41,77	14,58	42,34	33,17	51,68	0,294
	Meme Kanseri	38,50	15,95	39,38	27,07	49,91	
	Baş Boyun Kanseri	39,16	20,20	34,44	26,41	54,28	
	Mide Özofagus Kanserleri	47,57	13,61	47,66	36,86	51,69	
	Pankreas Safra Yolları Kanserleri	47,24	16,05	49,73	41,17	56,60	
	Kolorektal Kanser	41,43	17,17	41,83	25,20	54,89	
	Genito Üriner Sistem Kanserleri	42,13	16,35	43,62	30,76	54,76	
	Diğer Kanseler	41,35	17,50	44,64	28,81	54,21	

Kruskal Wallis H testi

Evrelere göre genel sağlık skoruna bakıldığında evre 1 ortalama 48,57, evre 2 46,20, evre 3 38,68, evre 4 40,41 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,153$). Fonksiyonel skalaya göre evre 1 ortalama 53,17, evre 2 52,90, evre 3 51,93, evre 4 47,74 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,181$). Semptom skalasına göre evre 1 ortalama 35,76, evre 2 37,09, evre 3 41,82, evre 4 43,05 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,086$).

Tablo 6: Evreye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standar Sapma	Ortanca	25 Persenti l	75 Persentil	P
Genel sağlık skoru	Evre 1	48,57	8,98	50,00	41,00	58,00	0,153
	Evre 2	46,20	21,12	50,00	25,00	66,00	
	Evre 3	38,68	18,18	41,00	25,00	50,00	
	Evre 4	40,41	21,35	41,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evre 1	53,17	14,12	51,00	40,00	63,60	0,181
	Evre 2	52,90	19,20	52,80	36,80	70,20	
	Evre 3	51,93	18,40	55,60	41,60	62,60	
	Evre 4	47,74	18,74	48,20	34,20	61,00	
Semptom Skalası	Evre 1	35,76	12,57	37,49	28,29	47,97	0,086
	Evre 2	37,09	17,14	38,76	23,91	51,66	
	Evre 3	41,82	18,04	41,81	34,44	53,52	
	Evre 4	43,05	15,73	44,28	31,27	55,31	

Kruskal Wallis H testi

Yaşa göre genel sağlık skoruna bakıldığında altmış beş yaş altında ortalama 41,89, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 40,56 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,572$). Fonksiyonel skalaya göre altmış beş yaş altında ortalama 50,39, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 46,60 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,104$). Semptom skalasına göre altmış beş yaş altında ortalama 40,83, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 43,55 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,277$).

Tablo 7: Yaşa göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	≥ 65	40,56	19,26	41,00	25,00	50,00	0,572
	< 65	41,89	21,68	41,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	≥ 65	46,60	18,22	46,90	32,40	59,20	0,104
	< 65	50,39	18,93	49,90	36,60	64,40	
Semptom Skalası	≥ 65	43,55	16,12	43,04	30,74	54,76	0,277
	< 65	40,83	16,31	43,08	28,87	52,86	

Mann Whitney U testi

Kemoterapi öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; kemoterapi alanlarda ortalama 41,75, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 34,25 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,246$). Fonksiyonel skalaya göre kemoterapi alanlarda ortalama 49,24, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 48,22 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,895$). Semptom skalasına göre kemoterapi alanlarda ortalama 41,57, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 44,78 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,605$).

Tablo 8: Kemoterapi öyküsüne göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	41,75	20,77	41,00	25,00	58,00	0,246
	Hayır	34,25	24,70	33,00	16,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evet	49,24	18,70	49,60	35,70	63,10	0,895
	Hayır	48,22	21,09	50,10	33,70	65,80	
Semptom Skalası	Evet	41,57	16,25	43,09	29,51	52,90	0,605
	Hayır	44,78	17,39	41,21	30,09	57,26	

Mann Whitney U testi

Radyoterapi öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; radyoterapi alanlarda ortalama 39,09, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 42,63 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,136$). Fonksiyonel skalaya göre radyoterapi alanlarda ortalama 45,52, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 50,99 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Semptom skalasına göre radyoterapi alanlarda ortalama 43,61, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 40,75 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,109$).

Tablo 9: Radyoterapiye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	39,09	19,52	41,00	25,00	50,00	0,136
	Hayır	42,63	21,53	41,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evet	45,52	19,40	46,20	31,00	61,40	0,026*
	Hayır	50,99	18,22	52,10	37,20	63,60	
Semptom Skalası	Evet	43,61	14,96	46,20	33,12	54,76	0,109
	Hayır	40,75	16,83	41,18	28,29	52,88	

Mann Whitney U testi

Hastaların eğitim durumuna göre genel sağlık skoruna bakıldığında; okuryazar olmayanlarda ortalama 41,32, ilkokul mezunlarında ortalama 40,00, ortaokul mezunlarında ortalama 38,28, lise mezunlarında ortalama 44,44 ve

üniversite mezunlarında ortalama 49,92 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,170$). Fonksiyonel skalaya göre okuryazar olmayanlarda ortalama 46,42, ilkokul mezunlarında ortalama 49,27, ortaokul mezunlarında ortalama 45,82, lise mezunlarında ortalama 52,86 ve üniversite mezunlarında ortalama 57,78 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,207$). Semptom skalasına göre okuryazar olmayanlarda ortalama 44,85, ilkokul mezunlarında ortalama 41,22, ortaokul mezunlarında ortalama 43,72, lise mezunlarında ortalama 39,09 ve üniversite mezunlarında ortalama 37,19 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,168$).

Tablo 10: Eğitim durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Okuryazar değil	41,32	17,84	41,00	25,00	50,00	0,170
	İlkokul	40,00	21,30	41,00	25,00	58,00	
	Ortaokul	38,28	24,65	33,00	16,00	58,00	
	Lise	44,44	20,76	41,00	33,00	66,00	
	Üniversite	49,92	22,44	50,00	33,00	66,00	
Fonksiyonel Skala	Okuryazar değil	46,42	17,46	47,20	36,60	60,40	0,207
	İlkokul	49,27	18,17	49,90	35,60	62,90	
	Ortaokul	45,82	22,05	44,20	31,00	56,60	
	Lise	52,86	21,22	51,40	34,80	71,40	
	Üniversite	54,78	17,92	55,00	48,20	64,40	
Semptom Skalası	Okuryazar değil	44,85	16,75	44,12	32,52	59,01	0,168
	İlkokul	41,22	15,55	42,07	30,04	51,68	
	Ortaokul	43,72	19,57	49,84	29,52	57,12	
	Lise	39,09	15,67	40,73	30,11	51,52	
	Üniversite	37,19	16,04	36,90	23,94	46,17	

Kruskal Wallis H testi

Covid 19 hastalığı geçirme öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; hastalığı geçirenlerde ortalama 39,29, geçirmeyenlerde ise ortalama 42,03 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,334$). Fonksiyonel skalaya göre hastalığı geçirenlerde ortalama 45,00, geçirmeyenlerde ise ortalama 50,28 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,112$). Semptom skalasına göre hastalığı geçirenlerde ortalama 41,80, geçirmeyenlerde ise ortalama 41,66 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,917$).

Tablo 11: Covid 19 geçirme durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	39,29	22,10	41,00	25,00	58,00	0,334
	Hayır	42,03	20,63	41,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evet	45,00	19,19	48,80	27,00	61,20	0,112
	Hayır	50,28	18,54	49,60	36,80	63,60	
Semptom Skalası	Evet	41,80	16,45	44,24	29,49	54,24	0,917
	Hayır	41,66	16,27	42,74	30,06	53,41	

Mann Whitney U testi

Aşı olma öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; aşı olanlarda ortalama 41,62, olmayanlarda ise ortalama 41,00 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,994$). Fonksiyonel skalaya göre aşı olanlarda ortalama 49,19, olmayanlarda ise ortalama 49,23 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,881$). Semptom skalasına göre aşı olanlarda ortalama 41,88, olmayanlarda ise ortalama 41,06 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,745$).

Tablo 12: Aşı olma durumuna göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	41,62	20,98	41,00	25,00	58,00	0,994
	Hayır	41,00	20,89	41,00	25,00	58,00	

Fonksiyonel Skala	Evet	49,19	19,07	49,60	35,60	62,00	0,881
	Hayır	49,23	17,86	50,00	36,40	63,60	
Semptom Skalası	Evet	41,88	16,21	43,01	30,06	53,41	0,745
	Hayır	41,06	16,59	43,10	27,64	54,63	

Mann Whitney U testi

Cinsiyete göre genel sağlık skoruna bakıldığında; erkeklerde ortalama 41,94, kadınlarda ise ortalama 41,02 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,843$). Fonksiyonel skalaya göre erkeklerde ortalama 51,71, kadınlarda ise ortalama 46,78 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$). Semptom skalasına göre erkeklerde ortalama 40,43, kadınlarda ise ortalama 42,90 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,215$).

Tablo 13: Cinsiyete göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Erkek	41,94	21,61	41,00	25,00	58,00	0,843
	Kadın	41,02	20,30	41,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Erkek	51,71	20,13	52,80	35,80	66,80	0,028*
	Kadın	46,78	17,06	48,00	35,60	59,20	
Semptom Skalası	Erkek	40,43	17,13	42,34	27,06	52,43	0,215
	Kadın	42,90	15,37	43,61	32,53	54,67	

Mann Whitney U testi

Tedaviyi erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna bakıldığında; tedavilerini ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti. Tedavisini erteleyenlerde ortalama 35,51, ertelemeyenlerde ise ortalama 44,29 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Fonksiyonel skalaya göre de tedavilerini ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti. Tedaviyi erteleyenlerde ortalama 43,10, ertelemeyenlerde ise ortalama 52,08 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise tedavilerini erteleyenlerde skorlar daha yüksekti. Tedavisini erteleyenlerde ortalama 47,08, ertelemeyenlerde ise ortalama 39,14 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

Tablo 14: Tedaviyi ertelemeye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	35,51	19,70	33,00	16,00	50,00	0,001*
	Hayır	44,29	20,94	50,00	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evet	43,10	18,32	43,70	28,60	57,40	0,001*
	Hayır	52,08	18,31	52,60	40,40	64,10	
Semptom Skalası	Evet	47,08	16,07	49,82	36,88	57,96	0,001*
	Hayır	39,14	15,78	40,27	27,36	49,81	

Mann Whitney U testi

Poliklinik kontrolünü erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna bakıldığında; kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti. Kontrolünü erteleyenlerde ortalama 39,71, ertelemeyenlerde ise ortalama 43,98 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,086$). Fonksiyonel skalaya göre de kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti. Kontrolünü erteleyenlerde ortalama 53,62, ertelemeyenlerde ise ortalama 46,08 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise kontrolünü erteleyenlerde skorlar daha yüksekti. Kontrolünü erteleyenlerde ortalama 43,08, ertelemeyenlerde ise ortalama 39,72 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,071$).

Tablo 15: Poliklinik kontrolünü ertelemeye göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirilmesi

		Ortalama	Standard Sapma	Ortanca	25 Persentil	75 Persentil	p
Genel sağlık skoru	Evet	39,71	21,34	41,00	25,00	58,00	0,086
	Hayır	43,98	20,15	45,50	25,00	58,00	
Fonksiyonel Skala	Evet	46,08	18,09	47,00	33,60	58,20	0,001*
	Hayır	53,62	18,88	54,50	42,20	67,40	
Semptom Skalası	Evet	43,08	16,51	44,27	30,11	54,78	0,071
	Hayır	39,72	15,79	40,54	28,90	50,99	

Mann Whitney U testi

Çalışmamızda hastaların nutrisyonel risk tarama anketine göre nutrisyon ihtiyacı durumları değerlendirildi. Malignite türüne göre NRS analizlerine bakıldığında meme kanseri ile takipli hastaların nutrisyon açısından riskli olmadıkları saptandı. Mide özefagus ve pankreas safra yolu maligniteleri ile takipli hastalara bakıldığında ise hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları saptandı. Tanı türüne göre NRS analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Hastalıkların evrelerine göre NRS analizlerine bakıldığında evre 4 hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, evre 3 hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakındır ($p=0,052$). Yaşa göre NRS analizlerine bakıldığında altmış beş yaş üstü hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, altmış beş yaş altı hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Radyoterapi alıp almamaya göre NRS analizlerine bakıldığında radyoterapi alan hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, almayan hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre radyoterapi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Cinsiyete göre NRS analizlerine bakıldığında erkek hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, kadın hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre cinsiyet grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$). Pandemi döneminde tedaviyi erteleme durumuna göre NRS analizlerine bakıldığında tedaviyi erteleyen hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, ertelemeyen hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre cinsiyet grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$). NRS analizine göre kemoterapi tedavisi, eğitim durumu, covid geçirme, aşı olma ve pandemi döneminde kontrolü erteleme durumlarına göre nutrisyonel açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16: NRS 2002 Analizleri

		NRS 2002				P
		Riskli		Takip		
		Sayı	Yüzde %	Sayı 1	Yüzde %	
Tanı	Akciğer Kanseri	30	18,87	27	16,36	0,001*
	Meme Kanseri	15	9,43	59*	35,76*	
	Baş Boyun Kanseri	5	3,14	8	4,85	
	Mide Özofagus Kanserleri	11*	6,92*	3	1,82	
	Pankreas Safra Yolları Kanserleri	25*	15,72*	8	4,85	
	Kolorektal Kanser	33	20,75	31	18,79	
	Genito Üriner Sistem Kanserleri	28	17,61	21	12,73	
	Diğer Kanserler	12	7,55	8	4,85	
	Evre	Evre 1	2	1,26	5	
Evre 2		25	15,72	34	20,61	
Evre 3		10	6,29	21*	12,73*	
Evre 4		122*	76,73*	105	63,64	
Yaş	>=65	66	41,51	36	21,82	0,001*
	<65	93	58,49	129	78,18	
Kemoterapi	Evet	150	94,34	162	98,18	0,067
	Hayır	9	5,66	3	1,82	
Radyoterapi	Evet	64	40,25	42	25,45	0,005*
	Hayır	95	59,75	123	74,55	
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	45	28,30	30	18,18	0,232
	İlkokul	76	47,80	84	50,91	
	Ortaokul	12	7,55	13	7,88	
	Lise	16	10,06	23	13,94	
	Üniversite	10	6,29	15	9,09	
COVID 19 Geçirme	Evet	32	20,13	34	20,61	0,915
	Hayır	127	79,87	131	79,39	
Aşı Olma	Evet	126	79,25	121	73,33	0,211
	Hayır	33	20,75	44	26,67	
Cinsiyet	Erkek	87	54,72	72	43,64	0,046*
	Kadın	72	45,28	93	56,36	
Pandemi döneminde tedavi erteleme	Evet	62	38,99	42	25,45	0,009*
	Hayır	97	61,01	123	74,55	
Pandemi döneminde kontrolü erteleme	Evet	90	56,60	100	60,61	0,465
	Hayır	69	43,40	65	39,39	

5.TARTIŞMA

COVID-19 salgını ile onkoloji kliniklerindeki rutin uygulamalar büyük ölçüde değişmek zorunda kaldı. Salgın öncesi dönemde de onkolojide, yetersiz beslenme, tedaviye bağlı toksisitedeki artışla ilişkili sık görülen bir sorundu. Bozulmuş beslenme durumu kanser tedavisine yanıt, bozulmuş yaşam kalitesi ve daha kötü genel prognoz ile ilişkilidir. Bu sağlık krizi durumunda bile, kanser bakımında beslenme desteği önemli bir unsurdur. Mevcut COVID-19 salgını sırasında, özellikle onkoloji hastalarında somut bir yüksek risk vardır. Bunları göz önünde bulundurarak dizayn ettiğimiz çalışmamıza 324 hasta dahil edildi. Hastaların %49,07'si (159 hasta) erkek, %50,93'ü (165 hasta) ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 58 (19-83) iken, ortalama vücut ağırlığı 70 (35-125), ortalama boyu 165 (140-196), ortalama vücut kitle indeksi ise 25,08 (13,84-45,91)'idi. Hastaların büyük çoğunluğunun sosyal güvencesi bulunmaktaydı (%98,77). Şehir merkezinde yaşayan hasta sayısı 267 (%82,41) iken kırsal bölgede yaşayan hasta sayısı 57 (%17,59)'idi. Hastaların çoğunluğu (%49,38) ilkokul mezunuydu. Literatüre bakıldığında yapılan benzer çalışmalarda, popülasyon-ülke bazlı birbirinden farklı veriler saptanmıştır. Çalışkan ve arkadaşlarının Türkiye popülasyonunda yaptıkları ve 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında; yaş ortalaması 58 olarak saptanmış. Hastaların %58,8'i erkek, %60,8'i ise ilkokul mezunuydu (87). Jeppesen ve arkadaşlarının Danimarka popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında ise yaş ortalaması 54 iken hastaların yalnızca %18'i ilkokul mezunu olarak saptanmış (88). Epidemiyolojik verilerdeki farklılıkların çalışmanın yapıldığı popülasyon ile değişkenlik göstermesi olağan olmakla birlikte çalışmamızdaki verilerin ülkemizde yapılan popülasyon bazlı çalışmalara ek olarak literatüre katkı sunmaktadır.

Pandemi ile birlikte birçok kronik hastalıkta olduğu gibi kanser hastalarında da tedavi aksaklıkları baş göstermiştir. Covid 19 hastalığına yakalanmamak için hastane başvurularından kaçınan hastaların olup olmadığını değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Yaklaşık 4500 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %90'ının pandemi nedeniyle poliklinik kontrolünü ertelediği gösterilmiştir (88).

Polonya popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise hastaların yaklaşık %40'ının poliklinik kontrolünü ertelediği, %20'sinin ise kemoterapi tedavisini ertelediği saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda da pandemi döneminde hastaların %58,64'ü (190 hasta) poliklinik kontrollerini ertelerken, %32,1'i (104 hasta) kemoterapi almayı ertelemişti. Literatürdeki verilerdeki farklılıklar; çalışmaların yapıldığı popülasyonların sosyokültürel düzeyleri, o popülasyondaki pandeminin etkilediği insan sayısı gibi çok sayıda değişkenden etkilendiğinden çalışmamızın sonuçlarının ülkemiz popülasyonu açısından literatüre katkıda bulunacağını düşündürmektedir.

Literatüre bakıldığında; pandemi döneminde kanser hastalarında QLQ-C30 ölçeği ile yaşam kalitesi değerlendirmeleriyle ilgili birçok yeni çalışma bulunmaktadır. Lehman ve arkadaşlarının İspanya popülasyonunda yaptıkları çalışmalarında hastaların %27,7'si meme kanseri, %15,1'i akciğer kanseri ve %13,4'ü kolorektal kanser ile takipliydi (90). Bizim çalışmamızda ise hastaların %22,8'i (74 hasta) meme kanseri, %19,7'si (64 hasta) kolorektal kanser, %17,5'i (57 hasta) akciğer kanseri, %15,1'i (49 hasta) ise genitoüriner sistem kanseri ile takipliydi. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında yapılan çalışmaların çoğunda tanı türüne göre genel sağlık skoru, fonksiyonel skala ve semptom skalası arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamaktadır. Husson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında da kolon kanseri, ürogenital sistem kanserleri, meme kanseri ve hematolojik maligniteler değerlendirilmiş ve yaşam kalite ölçeklerine göre aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (91). Buna karşın Alami ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında kolon ve rektum kanseri arasında genel sağlık skorunda ve fonksiyonel skalada rektum kanseri lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (92). Çalışmamızdaki hastaların tanılarına göre EORTC QLQ-C30 yaşam kalitesi ölçeklerine bakıldığında; tanıya göre genel sağlık skorunda, fonksiyonel skalada ve semptom skalasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ravasco ve arkadaşlarının yaptıkları 271 hastayı içeren çalışmalarında evre1-2'deki hastalar ile evre 3-4'teki hastalar arasında QLQ-C30 yaşam kalite ölçeğine göre istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış. Genel sağlık skorunda ve fonksiyonel skalada evre1-2 hastalar yüksek skora sahipken, semptom skalasında evre 3-4 hastalar daha yüksek skora sahip olarak hesaplanmış (93). Calderon ve

arkadaşlarının çalışmalarında ise hastalar evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 4 olarak ayrılmış ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (94). Bizim çalışmamızda ise evrelere göre genel sağlık skoruna bakıldığında evre 1 ortalama 48,57, evre 2 46,20, evre 3 38,68, evre 4 40,41 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,153$). Fonksiyonel skalaya göre evre 1 ortalama 53,17, evre 2 52,90, evre 3 51,93, evre 4 47,74 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,181$). Semptom skalasına göre evre 1 ortalama 35,76, evre 2 37,09, evre 3 41,82, evre 4 43,05 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı fakat anlamlılık sınırına yakın idi ($p=0,086$). Literatüre bakıldığında hastaların tek tek evrelerine ayrılması halinde evreler arasında anlamlı farklılıklar saptanmamaktadır. Çalışmamızın bu konuda literatürle uyum sonuçlandığı söylenebilir.

Yapılan çalışmaların genelinde genç yaşta hastaların genel sağlık skorunda ve fonksiyonel skalada yaşam kalite ölçeğine göre skorlar yüksekken semptom skalasında skorların daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın literatürde tezat çalışmalar da bulunmaktadır. Desideri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaşa göre yaşam kalite ölçeğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (95). Bizim çalışmamızda da yaşa göre genel sağlık skoruna bakıldığında altmış beş yaş altında ortalama 41,89, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 40,56 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,572$). Fonksiyonel skalaya göre altmış beş yaş altında ortalama 50,39, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 46,60 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,104$). Semptom skalasına göre altmış beş yaş altında ortalama 40,83, altmış beş yaş ve üzerinde ise ortalama 43,55 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,277$).

Kanser hastalarında tedavi dönemlerinde, var olan katabolik sürece tedavilerin toksisiteleri eklendiğinde sıklıkla yaşam kalite ölçeklerinde düşük skorlar görülmektedir. Asya popülasyonunda Niu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında da kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında yaşam kalite ölçeğine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (96). Günümüzde geleneksel kemoterapötiklerin yerini hedefe yönelik ajanların almaya başlamasıyla tedaviye bağlı yaşam kalite ölçeklerinde düşüş de sınırlanmıştır. KEYNOTE-177 çalışmasında kemoterapiye karşın hedefe yönelik ajan olan pembrolizumab kullanımının QLQ-C30

skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi gösterilmiştir ($p=0,0002$) (97). Bizim çalışmamızda da kemoterapi öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; kemoterapi alanlarda ortalama 41,75, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 34,25 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,246$). Fonksiyonel skalaya göre kemoterapi alanlarda ortalama 49,24, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 48,22 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,895$). Semptom skalasına göre kemoterapi alanlarda ortalama 41,57, kemoterapi almayanlarda ise ortalama 44,78 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,605$).

Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan bir diğer modalite olan radyoterapi, kemoterapiye nazaran daha az toksisite ile ilişkilendirilmektedir. Buna karşın radyoterapi alan ve almayan hastalara baktığımızda almayan hastaların yaşam kalite ölçekleri daha yüksek skorlara sahiptir. Nakamura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında da radyoterapi almayan hastaların alan hastalara nazaran yaşam kalite ölçeklerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hastaların genel sağlık skorları ve fonksiyonel skala skorları daha yüksekken, semptom skala skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p=0,001$) (98). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak radyoterapi öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; radyoterapi alanlarda ortalama 39,09, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 42,63 olarak hesaplandı fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,136$). Fonksiyonel skalaya göre radyoterapi alanlarda ortalama 45,52, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 50,99 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,026$). Semptom skalasına göre radyoterapi alanlarda ortalama 43,61, radyoterapi almayanlarda ise ortalama 40,75 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,109$).

Pandemi döneminde kanser hastalarının yaşam kalitelerini değerlendiren ilk prospektif çalışmayı Bafferty ve arkadaşları yapmıştır. Çalışmalarında 189 hasta bulunmaktadır. Pandemi döneminde covid 19 hastalığı geçirenlerde QLQ-C30 analizine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (99). Literatüre bakıldığında bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda covid 19 hastalığı geçirme öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; hastalığı geçirenlerde ortalama 39,29, geçirmeyenlerde ise ortalama 42,03 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,334$).

Fonksiyonel skalaya göre hastalığı geçirenlerde ortalama 45,00, geçirmeyenlerde ise ortalama 50,28 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,112$). Semptom skalasına göre hastalığı geçirenlerde ortalama 41,80, geçirmeyenlerde ise ortalama 41,66 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,917$). Çalışmamızın sonuçları az sayıda çalışma olan literatüre katkıda bulunmaktadır. Bu konuda daha çok prospektif çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Pandemi döneminde kanser hastaları ve aşılama üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kanser hastalarında yüksek riskten ötürü birçok kılavuzda mRNA aşıları önerilmiştir (100). Nisan 2022’de Kachura ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmalarında aşılama sonrası kanser hastalarında endişede azalma, güven hissi ve hastalığa yakalanma riskinde azalma ile yaşam kalitesi olumlu şekilde arttığı gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise aşı olma öyküsüne göre genel sağlık skoruna bakıldığında; aşı olanlarda ortalama 41,62, olmayanlarda ise ortalama 41,00 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,994$). Fonksiyonel skalaya göre aşı olanlarda ortalama 49,19, olmayanlarda ise ortalama 49,23 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,881$). Semptom skalasına göre aşı olanlarda ortalama 41,88, olmayanlarda ise ortalama 41,06 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,745$). Literatürde bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Güncel bir konu olan kanser hastalarında aşılama ile ilgili verilerimiz literatüre katkı sağlayacaktır. Bu konuda yapılacak daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında çoğunlukla kadınların genel sağlık skorlarının ve fonksiyonel skala skorlarının erkeklerden daha düşük, semptom skala skorlarının ise erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir (91,93,94). Bizim çalışmamızda ise cinsiyete göre genel sağlık skoruna bakıldığında; erkeklerde ortalama 41,94, kadınlarda ise ortalama 41,02 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,843$). Fonksiyonel skalaya göre erkeklerde ortalama 51,71, kadınlarda ise ortalama 46,78 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,028$). Semptom skalasına göre erkeklerde ortalama 40,43, kadınlarda ise ortalama 42,90 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,215$).

Pandemi döneminde kanser hastalarının tedaviyi ertelemeleri ve/veya poliklinik kontrollerini aksatmaları sık rastlanan bir durum haline geldi. Bunun üzerine hastaların bu dönemde yaşam kalitelerinin ne ölçüde değiştiği ile ilgili bir çok çalışma yapıldı. Ülkemizde Sarıkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında 50 hasta çalışmaya dahil edildi. İlk 25 hasta müdahale grubu, diğer 25 hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi. Müdahale grubundaki hastalara belirli periyotlarla telefon görüşmesi ile kontrol yapıldı. Çalışmanın sonucunda müdahale grubunda telefon ile izlem sonucu, hastaların yaşam kalitesinin ait puanlarının istatistiksel olarak arttığı ancak semptom düzeyine ait puanlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmadığı bulundu. Kontrol grubundaki hastaların ise yaşam kalitesi, ilaç uyumu ve semptom düzeyi puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (102). Buna karşın yapılan bir çok çalışmada yaşam kalitesine ait skorlar artarken, semptom düzeyi puanlarının azaldığı saptanmıştır (95-97). Bizim çalışmamızda ise tedaviyi erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna ve fonksiyonel skala skorlarına bakıldığında; tedavilerini ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise tedavilerini erteleyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Poliklinik kontrolünü erteleme durumlarına göre genel sağlık skoruna bakıldığında; kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,086$). Fonksiyonel skalaya göre de kontrolünü ertelemeyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Semptom skalasına göre ise kontrolünü erteleyenlerde skorlar daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,071$). Çalışmamızın sonuçları literatürün geneliyle uyumlu olmakla beraber ülkemizde yapılan az sayıda çalışmadan biri olması ve ülkemizdeki çalışmalardan farklı olarak semptom düzeyinde de anlamlı farklılık saptanması nedeniyle önem arz etmektedir.

Gastrointestinal sistem kanserleri ile metastatik evredeki tümörlerde malnutrisyon riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çok çalışmada meme, akciğer kanseri gibi kanserlerde malnutrisyon riski istatistiksel olarak anlamlı derecede artmazken kolon, özefagus mide ve pankreas gibi gastrointestinal sistem kanserlerinde malnutrisyon riski artmış olarak saptanmıştır (103, 104) Çalışmamızda da hastaların nutrisyonel risk tarama anketine göre nutrisyon ihtiyaç durumları değerlendirildi. Malignite türüne göre NRS analizlerine bakıldığında meme kanseri

ile takipli hastaların nutrisyon açısından riskli olmadıkları saptandı. Mide özefagus ve pankreas safra yolu maligniteleri ile takipli hastalara bakıldığında ise hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları saptandı. Tanı türüne göre NRS analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Hastalığın evresinde yapılan bir çok çalışmada malnutrisyon riski açısından önemli bir faktör olarak saptanmıştır (104,105) Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine hastalıkların evrelerine göre NRS analizlerine bakıldığında evre 4 hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, evre 3 hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre evreler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın idi ($p=0,052$).

Literatürde genel olarak cinsiyet, kanser hastalarında malnutrisyon sıklığını etkilemezken daha yaşlı hastalarda malnutrisyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (104) Bizim çalışmamızda yaşa göre NRS analizlerine bakıldığında altmış beş yaş üstü hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, altmış beş yaş altı hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Cinsiyete göre NRS analizlerine bakıldığında ise literatürün aksine erkek hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, kadın hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre cinsiyet grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,046$). Çalışmamızda erkek ve kadın hastaların kanser türlerinin homojen olarak alınmaması literatüre zıt sonucun nedeni olabilir. Erkek hastaların daha çok gastrointestinal sistem kanserli hastalardan olmasının etken olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların malnutrisyon açısından yüksek riskli oldukları saptanmıştır (106). Bizim çalışmamızda da radyoterapi alıp almamaya göre NRS analizlerine bakıldığında radyoterapi alan hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, almayan hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre radyoterapi grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$). Kemoterapi alıp almamaya göre ise literatürün aksine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Covid 19 hastalığının, kanser hastalarında ilave bir malnutrisyon riski oluşturduğu düşünülmektedir. Covid 19'un sebep olduğu hiperinflamasyon ve immunosupresyon ile malnutrisyon riskinin daha çok arttığı gösterilmiştir. Heng Liu ve arkadaşlarının 57 hastalık prospektif çalışmasında covid 19 hastalığını geçiren kanser hastalarının geçirmeyenlere kıyasla yüksek malnutrisyon riski taşıdığı, aşı olan hastalarda ise malnutrisyon riski açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda ise NRS analizine göre covid geçirme, aşı olma durumlarına göre nutrisyonel açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kanser hastalarında malnutrisyon açısından pandemi döneminde tedaviyi erteleme ve/veya poliklinik kontrolünü erteleme durumuna bakıldığında literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Tedavi alan hastaların malnutrisyon riskini yüksek olduğu gösterilmiştir buna karşın kontrolü erteleme durumuna göre ise bir çok çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır (108). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine pandemi döneminde tedaviyi erteleme durumuna göre NRS analizlerine bakıldığında tedaviyi erteleyen hastaların nutrisyon açısından riskli grupta oldukları, ertelemeyen hastaların ise daha çok takip grubunda yer aldıkları saptandı. NRS analizine göre cinsiyet grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$). Literatürle uyumlu olarak ise pandemi döneminde kontrolü erteleme durumlarına göre ise nutrisyonel açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

6. ÖNERİLER

Covid 19 hastalığı, özel bir hasta grubu olan onkoloji hastalarında bir çok ek problemi de beraberinde getirmektedir. Pandeminin güncel bir sorun olması nedeniyle bu konuda yapılacak çalışmalar pandeminin geri kalan dönemi için önem arz etmektedir. Çalışmamızda literatürde yeterli çalışma olmayan; onkoloji hastalarında poliklinik kontrolünü erteleme, tedaviyi erteleme, aşı olma durumlarında yaşam kalitesini ve malnutrisyonu değerlendirerek pandeminin geri kalan döneminde alınacak önlemlerin önemine vurgu yapmak istedik. Pandemi sürecinin halen devam ettiği göz önünde bulundurularak bu konuda yapılacak ek çalışmaların onkoloji hastalarının yaşam kalitesini arttıracakını öngörmekteyiz.



8.KAYNAKLAR

1. Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr, Apr;63(4):119-124.
2. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al (2020). Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. Int J Antimicrob Agents, Mar 19;105946.
- 3.Chen L, Liu HG, Liu W, et al.(2020) Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 43(0):E005.
4. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. Journal of the American Medical Association. 2020; 323(8):709-710.
5. Gorbalenya, A. E. et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARSCoV-2. Nature Microbiology 5, 536–544 (2020).
6. Wölfel, Roman, et al. "Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019." Nature 581.7809 (2020): 465-469.
7. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID19 and the Kidney: From Epidemiology to Clin

8. Lantos JD. Ethical Problems in Decision Making in the Neonatal ICU. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1851-60.

9. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22. 11 February 2020.

10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 109 (2020), , doi:10.1016/j.jaut.2020.102433.

11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 395(10224) 565-574

12. 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. *Journal of the American Medical Association* 323, 1843–1844 (2020).

13. Remaeus K, Savchenko J, Brismar Wendel S, Brusell Gidlöf S, Graner S, Jones E, et al. Characteristics and short-term obstetric outcomes in a case series of 67 women test-positive for SARS-CoV-2 in Stockholm, Sweden. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(12), 1626–1631.

14. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARSCoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*. NLM (Medline) (2021, January 1).

15. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.14.

16. Cai S., Sun W., Li M., Dong L. A complex COVID-19 case with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Clin. Rheumatol. 2020;39(9):2797–2802.

17. L. Fontana, A. H. Villamagna, M. K. Sikka, and J. C. McGregor, “Understanding Viral Shedding of SARS-CoV-2: Review of Current Literature,” Infect. Control Hosp. Epidemiol.

18. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020

19. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2,,” Nat. Microbiol., vol. 5, no. 4, pp. 536–544, Apr. 2020

20. 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. Journal of the American Medical Association, 323(11), - 73 - 1061–1069.

21. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. Annals of Internal Medicine, January.2021 American College of Physicians. doi:10.7326/m20-6976.

22. Y. Liu, A. A. Gayle, A. Wilder-Smith, J. Rocklöv, The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*. 27 (2020)

23. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T, Saito T, Sunagawa T, Matsui T, et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

24. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools and the community. *medRxiv*. 2020., July 28

25. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. (2021) 2(1) e13-e22

26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Journal of the American Medical Association* 7 Apr. 2020:323, 1239–1242.

27. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19 : evidence from meta-analysis. *Aging* 12, 6049–6057 (2020).

28. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, 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 November)

29. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S.. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in aUS NationalSampleof Patients WithCOVID-19 JAMANetworkOpen(2020)3(12)

30. Xu, Xintian, et al. "Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission." *Science China Life Sciences* 63.3 (2020): 457-460.

31. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.

32. 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.

33. Gralinski, Lisa E., and Vineet D. Menachery. "Return of the Coronavirus: 2019-nCoV." *Viruses* 12.2 (2020): 135.

34. Hoffmann, Markus, et al. "The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells." *BioRxiv* (2020).

35. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology of novel coronavirus diseases 2019 and possible interruption of local transmission outside Hubei Province in China: a descriptive and modeling study. *MedRxiv*. 2020.

36. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *J Clin Med*. 2020;9(8)
37. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(4):425-34.
38. 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.
39. 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.
40. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):288.
41. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. 79
42. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.

43. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
44. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473-4.
45. Huang, Chaolin, et al. "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." *The lancet* 395.10223 (2020): 497-506.
46. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-9.
47. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcantara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):377-82.
48. 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.
49. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. *Journal of the American Medical Association* 324, 799–801 (2020).

50. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases* (2020) 71(9) 2459-2468

51. Avadhanula V, Rodriguez CA, DeVincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory Viruses Augment the Adhesion of Bacterial Pathogens to Respiratory Epithelium in a Viral Species- and Cell Type-Dependent Manner. *Journal of Virology* (2006) 80(4) 1629-1636

52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054- 1062.

53. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a metaanalysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2020;14:1753466620937175

54. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304-7.

55. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, VillamizarPena R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.

56. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200028.

57. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RTPCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020:200642.

58. Güntülü A. COVID-19'UN KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*.5:61-9.

59. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54.

60. Patel A, Jernigan DB, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, Allen E, et al. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak — United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020 Feb 7;69(5):140-146;erişim tarihi:15.03.2021

61. 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.

62. Bilimsel Danışma Kurulu. Covid-19 Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. *Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü*. 2020;19(COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)):1–32.

63. CDC. Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19 | CDC [Internet]. Vol. 2019, Centers for Disease Control and Prevention. 2020. p. 1– 5.

64. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Serologic Testing. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Sep 12:ciaa1343.

65. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020.

66. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. WHO - Interim Guid. 2020;2019(January):1–7.

67. Wang X, Zhang X, He J. Challenges to the system of reserve medical supplies for public health emergencies: reflections on the outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic in China. *Bioscience trends*. 2020;14(1):3-8

68. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama*. 2020.

69. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomizedcontrolled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

70. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-8.

71. 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. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.

72. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018;153:85-94.

73. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.

74. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.

75. 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.

76. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.

77. 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.

78. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90.

79. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):Cd013600.

80. Mehta, Puja, et al. "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." *The lancet* 395.10229 (2020): 1033-1034.

81. Thachil, Jecko, et al. "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID- 19." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18.5 (2020): 1023-1026.

82. Duan, Kai, et al. "Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117.17 (2020): 9490-9496.

83. Beser NG, Öz F. Kemoterapi Alan Lenfomalı Hastaların Anksiyete-Depresyon Düzeyleri Ve Yaşam Kaliteleri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi. 2003; 7 : 47- 58

84. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AHEW. (2003). Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 22(3), 321-336.

85. Bolayır, B. (2014). Hospitalize hastalarda nutrisyonel değerlendirme testi NRS2002'nin (Nutritional Risk Screening-2002) geçerlilik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

86. Gündüz, S., Doğan, D., & Bayraktar, E. (2019). Nutrisyonel risk değerlendirme ölçeklerinin istatistiksel testlerle karşılaştırılması. OPUS International Journal of Society Researches, 10(17), 815-834.

87. ÇALIŞKAN, T., Duran, S., Karadaş, A., & TEKİR, Ö. (2015). Kanser hastalarının yaşam kalitesi ve sosyal destek düzeylerinin değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17, 27-36.

88. Jeppesen, S. S., Bentsen, K. K., Jørgensen, T. L., Holm, H. S., Holst-Christensen, L., Tarpgaard, L. S., ... & Eckhoff, L. (2021). Quality of life in patients with cancer during the COVID-19 pandemic—a Danish cross-sectional study (COPICADS). Acta Oncologica, 60(1), 4-12.

89. Ciężyńska, M., Pabianek, M., Szczepaniak, K., Ułańska, M., Skibińska, M., Owczarek, W & Lesiak, A. (2020). Quality of life of cancer patients during coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Psycho-oncology*.
90. Lehmann, J., Holzner, B., Giesinger, J. M., Bottomley, A., Ansari, S., von Butler, L., & Kemmler, G. (2021). Functional health and symptoms in Spain before and during the COVID-19 pandemic. *BMC public health*, 21(1), 1-10.
91. Husson, O., de Rooij, B. H., Kieffer, J., Oerlemans, S., Mols, F., Aaronson, N. K., ... & van de Poll-Franse, L. V. (2020). The EORTC QLQ-C30 summary score as prognostic factor for survival of patients with cancer in the “real-world”: Results from the population-based PROFILES registry. *The Oncologist*, 25(4), e722-e732.
92. El Alami, Y., Essangri, H., Majbar, M. A., Boutayeb, S., Benamr, S., El Malki, H. O., & Souadka, A. (2021). Psychometric validation of the Moroccan version of the EORTC QLQ-C30 in colorectal Cancer patients: cross-sectional study and systematic literature review. *BMC cancer*, 21, 1-8.
93. Ravasco, P., Monteiro-Grillo, I., Vidal, P. M., & Camilo, M. E. (2004). Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 12(4), 246-252.
94. Calderon, C., Ferrando, P. J., Lorenzo-Seva, U., Ferreira, E., Lee, E. M., Oporto-Alonso, M., ... & Jimenez-Fonseca, P. (2022). Psychometric properties of the Spanish version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). *Quality of Life Research*, 31(6), 1859-1869.

95. Desideri, I., Francolini, G., Ciccone, L. P., Stocchi, G., Salvestrini, V., Aquilano, M., ... & Livi, L. (2021). Impact of COVID-19 on patient–doctor interaction in a complex radiation therapy facility. *Supportive Care in Cancer*, 29(6), 2931-2937.
96. Niu, H. Y., Niu, C. Y., Wang, J. H., Zhang, Y., & He, P. (2014). Health-related quality of life in women with breast cancer: a literature-based review of psychometric properties of breast cancer-specific measures. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(8), 3533-3536.
97. Andre, T., Amonkar, M., Norquist, J. M., Shiu, K. K., Kim, T. W., Jensen, B. V., ... & Le, D. T. (2021). Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22(5), 665-677.
98. Nakamura, K., Konishi, K., Komatsu, T., & Ishiba, R. (2019). Quality of life after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison with other modalities. *International Journal of Urology*, 26(10), 950-954.
99. Baffert, K. A., Darbas, T., Lebrun-Ly, V., Pestre-Munier, J., Peyramaure, C., Descours, C., ... & Deluche, E. (2021). Quality of life of patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *in vivo*, 35(1), 663-670.
100. Giesen, N., Sprute, R., R  thrich, M., Khodamoradi, Y., Mellinghoff, S. C., Beutel, G., ... & von Lilienfeld-Toal, M. (2021). 2021 update of the AGIHO guideline on evidence-based management of COVID-19 in patients with cancer regarding diagnostics, viral shedding, vaccination and therapy. *European Journal of Cancer*, 147, 154-160.

101. Kachura, J., Hrycyshyn, A., Abbruzzino, A., Deruchie Tan, A., Smith, J., & Brezden, C. (2022). Altered cancer care delivery during COVID-19: Evaluating the impact of virtual clinics and treatment changes on oncology patient outcomes, quality of life, and satisfaction.

102. Sarıkaya, B. (2021). Oral kemoterapi alan hastalarda telefon ile izlemin semptom düzeyi, tedaviye uyum ve yaşam kalitesine etkisi (Master's thesis, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

103. Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Ávila EA, et al. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70:121-5.

104. Na BG, Han SS, Cho YA, Wie GA, Kim JY, Lee JM, et al. Nutritional Status of Patients with Cancer: A Prospective Cohort Study of 1,588 Hospitalized Patients. *Nutr Cancer.* 2018;70:1228-36.

105. Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr.* 2006;25:409-17.

106. Bian, Y., Xie, F., Han, J., & Ding, Y. (2022). Nutritional evaluation study based on NRS 2002, OPNI, and their combined use in patients with adverse drug reactions after chemotherapy: a cross-sectional study. *Annals of Translational Medicine*, 10(4).

107. Liu, H., Zhou, L., Wang, H., Wang, X., Qu, G., Cai, J., & Zhang, H. (2021). Malnutrition is associated with hyperinflammation and immunosuppression in COVID-19 patients: A prospective observational study. *Nutrition in Clinical Practice*, 36, 863-871.

108. Tuech, J. J., Gangloff, A., Di Fiore, F., Michel, P., Brigand, C., Slim, K., ... & Schwarz, L. (2020). Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *Journal of visceral surgery*, 157, S7-S12.

