



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SUREYYAPAŐA GGS HASTALIKLARI VE GGS CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GGS HASTALIKLARI KLİNİğİ

**BEDEN KİTLE İNDEKSİ YERİNE BEDEN ŞEKİL İNDEKSİ
VE BEL ÇEVRESİ KULLANIMININ COVID-19
PROGNOZUNU ÖNGÖRMEDEKİ DEğERİ**

Dr. Berna BULUT ARCAĞK



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**BEDEN KİTLE İNDEKSİ YERİNE BEDEN ŞEKİL İNDEKSİ
VE BEL ÇEVRESİ KULLANIMININ COVID-19
PROGNOZUNU ÖNGÖRMEDEKİ DEĞERİ**

Dr. Berna BULUT ARCAGÖK

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Sibel ARINÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitim sürecimde sonsuz emek ve katkıları olan, kazandırdığı teorik, pratik eğitimin yanı sıra insani ve ahlaki değerleriyle de örnek edindiğim; tezimin her aşamasında bana yol gösteren, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Sibel Arınç'a,

Uzmanlık tezimin ilk aşamasından itibaren her daim yardımını, ilgisini ve bilgisini esirgemeyen; ayrıca eğitime, bilime ve araştırmaya gösterdiği önemle bizlere de örnek olan Sayın Başhekimimiz Prof. Dr. Zuhâl Karakurt'a,

Tüm asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım saygıdeğer tüm klinik şefi hocalarıma, uzmanlarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen tüm aile bireylerime, ayrıca her daim yanımda olan değerli eşim Hasan Mahmut Arcagök'e,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iii
TABLOLAR.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇLAR.....	69
7.KAYNAKLAR.....	70

KISALTMALAR

ABSI: A Body Shape Index

ACE: Anjiotensin converting enzim

ALI: Akut Akciğer Hasarı (Acute Lung İnjury)

ALT: Alanin aminotransferaz

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Akut Respiratuvar Distres Sendromu)

AST: Aspartat aminotransferaz

BÇ: Bel çevresi

BKİ: Beden kitle indeksi

BKO: Bel kalça oranı

BŞİ: Beden şekil indeksi

CoV: Koronavirüsler

CRP: C reaktif protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FİO2: Fraksiyone oksijen

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon.

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KVH: Kardiyo vasküler hastalık

LDH: Laktat dehidrogenaz

NİMV: Non invaziv mekanik ventilasyon

PA AC: Posteroanterior akciğer grafisi

Trop tsh: Troponin T high sensitive

Toraks BT: Toraks bilgisayarlı tomografi

WC: Bel çevresi (Waist Circumference)

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

YOAK: Yeni nesil oral antikoagülan

TABLolar

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.....	32
Tablo 2. Antropometrik ölçümler, BŞİ Skoru, BŞİ Z skoru, Beşte bir skorlama ve tedavi yanıtları.....	33
Tablo 3. Semptomlar, yatış esnasındaki vital bulgular, radyolojik bulgular ve yatış esnasında uygulanan tedaviler.....	35
Tablo 4. Kötü prognostik kriterlerin dağılımı.....	36
Tablo 5. Günlere göre kan değerleri.....	37
Tablo 6. BŞİ grupları arasında demografik dağılım.....	38
Tablo 7. BŞİ gruplarının semptom ve yatış tedavisi açısından karşılaştırılması.....	39
Tablo 8. Tedavi başarısızlığı açısından grupların karşılaştırılması	41
Tablo 9. Tedavi başarısızlığı gruplarının kan değerleri açısından karşılaştırılması ...	42
Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2'nin demografik dağılımı ve karşılaştırılması.....	44
Tablo 11. Tedavi başarısızlığı açısından, grupların obezite (BKİ olarak), beşte bir skorlama ve BŞİ skor 2 olarak karşılaştırılması	47
Tablo 12. Grup 1 ve Grup 2'nin semptomlar, hastaneye yatış esnasındaki vital bulgular, görüntüleme ve tedavi açısından karşılaştırılması	48
Tablo 13. Tedavi başarısızlığı açısından grupların PTE, ARDS ve servis yatış gün süresi açısından karşılaştırılması	49
Tablo 14. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, kullanılan ilaçlar, BŞİ skor 2, aşı olmama durumu, kan değerleri, prognostik kriterler (sat O ₂ /FİO ₂) ve semptom açısından logistik regresyon analizi	50
Tablo 15. 3-5. gün kan değerleri eklenmesiyle beraber lojistik regresyon analizi	52
Tablo 16. . İleri lojistik regresyon analizi	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Koronavirüs şematik yapısı ve genomu.....	3
Şekil 2. Covid-19 enfeksiyonu sırasındaki olayların kronolojisi.....	7
Şekil 3. Covid-19 hastalığının BT bulguları ve raporlama önerileri.....	17
Şekil 4 CO-RAD sınıflaması.....	18



ÖZET

Amaç: Covid-19 hastalığı Aralık 2019'dan günümüze kadar hızla yayılmış ve pandemiye dönmüştür. Günümüze kadar dünyada 600 milyona yakın doğrulanmış vaka varken 6 milyondan fazla insan da hayatını kaybetmiştir. Obezite birçok enfeksiyöz hastalık için risk faktörüdür. Obezite beden kitle indeksi (BKİ) ile tanımlanmakla beraber, BKİ visseral yağ dokusunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Abdominal obeziteyi daha iyi gösteren beden şekil indeksi (BŞİ) tanımlanmıştır. Viral pnömonilerde obezitenin kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Covid-19 için literatürde Beden Kitle İndeksi (BKİ) 30'un üzerinde olan hastalarda Covid-19 hastalığının prognozunun iyi olmadığı, yoğun bakım yatış oranının yüksek olduğu gösterilse de bel çevresi, BŞİ değerleri kullanılarak yapılmış yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada bel çevresi de ölçülerek BŞİ hesaplanıp hastaneye yatan Covid-19 hastalarının Covid-19 kliniğinde yatış süreci takip edilerek BKİ ve BŞİ'nin kötü prognozu (servisten yoğun bakıma yatış veya serviste entübasyon ihtiyacı veya ölüm) göstermedeki değeri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Covid-19 Kliniğine kabul edilen ve Covid-19 PCR pozitifliği ile tanısı doğrulanan veya hastanede testler sırasında Covid-19 tanısı PCR test pozitifliği ile konan 10 Ocak 2022- 10 Nisan 2022 tarihleri arasında servise yatan 300 Covid-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yatış yapıldığı günden itibaren hastanede tedavilerine müdahale edilmeden yoğun bakım ünitesine kabul edilene dek, ölüm veya taburcu olana kadar takip edildi. Boy, kilo, bel çevresi dahil tüm vücut ölçümleri, standart prosedürler izlenerek ölçüldü. Beden Kitle İndeksi (kg / m^2), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi. Hastalar BKİ'lerine göre $<30 \text{ kg/m}^2$ obez olmayan grup, $\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ye obez grup olarak kategorize edildi. Beden Şekli İndeksi; bel çevresi (cm) / $(\text{BKİ} \text{ kg/m}^2)^{2/3} \times \text{boy (cm)}^{1/2}$ olarak hesaplandı. Hastalar BŞİ

değerlerine göre; BŞİ beşli sistem grubu BŞİ 1-3 skoru arası olanlar obez olmayan grup olarak kabul edildi, BŞİ 4, 5 skoru olanlar obez olan grup olarak kabul edildi. Tedavi başarısızlığı kriterlerinden; servisten YBÜ'ye gidiş, YBÜ'de entübasyon ve exitus olan olgular; tedavi başarısızlığı Grup 1 olarak seçildi. Bu durumların meydana gelmediği olgular; tedavi başarısızlığı Grup 2 olarak seçildi. Covid-19 tedavi yanıtları takibinde yoğun bakıma gidişleri, yoğun bakımda (YB) entübasyon ihtiyaçları veya ölümleri ikili Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Tedavi başarısızlığı olarak tanımlananlar (servisten YBÜ'ye gidiş, YBÜ'de entübasyon ve ölüm) için bu sonucun oluşmasında BŞİ sayısal değeri ve beşli skorlamadaki değerleri önce univariante (tekli) lojistik regresyon analizi yapıldı. Daha sonra sonucu etkileyeceği düşünülen ek hastalıkları, hastaneye yatış ve 3. veya 5. gün, ferritin, LDH, CRP, Pulse saturasyon/FiO2 oranı, eşlik eden nazokomiyal enfeksiyon olup olması BŞİ modele eklenerek çoklu regresyon analizi yapılarak risk faktörlerinde BŞİ'nin etkisi araştırıldı. Aynı analiz modelden BŞİ çıkarılıp BKİ eklenerek yapılan Odds risk etkileri tanımlandı. P değeri <0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: BŞİ 4, 5 olan grupta BŞİ 1-3 olan gruba göre non invaziv mekanik ventilasyon uygulanmasının ve balgam semptomunun saptanmasının daha fazla olduğu görüldü (p<0,001).

Kan değerleri açısından tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında; Grup 1'de grup 2'ye göre hastaneye yatışında alınan kan değerlerinden lenfosit düşüklüğü bulunmasıyla beraber akut faz reaktanları (LDH, D-dimer, ferritin, prokalsitonin) değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05). İlerleyen süreçte (3-5. gün) Grup 1'de lenfosit değerinin düşük olmasıyla beraber akut faz reaktanları (LDH, D-dimer, ferritin, prokalsitonin) yüksekliğinin devam ettiği ayrıca platelet düşüklüğü, AST, CRP, Troponin TSH değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu (p<0,05). Taburculuk öncesi bakılan kan değerleri açısından Grup 1'de lenfosit ve platelet düşüklüğü ile beraber AST ve akut faz reaktanları (LDH, CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin) yüksekliğinin devam ettiği bulundu (p<0,05). Tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 1'de diyare semptomunun daha fazla olduğu görüldü (p<0,002). Tedavi başarısızlığı grupları karşılaştırıldığında Grup 1'de ateş semptomu daha çok görüldü (p<0,05). Tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 2'de

PA AC grafisinde infiltrasyon daha az görülürken ayrıca Grup 1'de PA AC grafisinde bilateral infiltrasyonun daha fazla olduğu, bu gruba steroid, pulse steroid ve nazal kanül uygulanmasının daha fazla yapıldığı bulundu ($p<0,05$). Tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 1'de Covid-19 kliniğinde yatış süresinin (5-7 gün) ve ARDS görülme insidansının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Lojistik regresyon modelinde aktif sigara kullanımı ile Covid-19 prognozu arasında anlamlı ilişki bulunamazken, sigara içiminin kötü Covid-19 prognozunu azaltmada ilişkisinin olabileceği düşünüldü (OR: 0,22 95% GA: 0,07-0,71 $p:0,011$). Lojistik regresyon modelinde diyare semptomu olan Covid-19 hastalarında prognoz daha kötü seyretti (OR: 4,85 %95 GA:1,69-13,91 $p: 0,003$). Lojistik regresyon modelinde Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı 5-7 günden fazla olan hastalarda, Covid-19 hastalığının prognozunun daha iyi olduğu bulundu (OR: 0,34 %95 GA: 0,18-0,65 $p:0,001$). 65 yaş ve üzeri olmak Covid-19 hastalığında kötü prognostik faktör olarak görüldü (OR:3,72 %95 GA: 1,03-13,48 $p: 0,045$).

Sonuç: BŞİ ve BKİ yoğun bakıma gidişi öngörmedi. BŞİ ve BKİ'nin Covid-19 prognozunu etkilemediği ateş, diyare semptomunun kötü prognostik faktör olduğunu ve Covid-19 kliniğinde yedi günden fazla yatmanın ise prognozu iyi yönde etkilediği görüldü.

Anahtar kelimeler: Covid-19, BŞİ (ABSİ), BKİ

ABSTRACT

Objective: The Covid-19 disease has spread rapidly since December 2019 and turned into a pandemic. To date, there have been close to 600 million confirmed cases in the world, and more than 6 million people have died. Obesity is a risk factor for many infectious diseases. Although obesity is defined by body mass index (BMI), BMI is insufficient to show visceral adipose tissue. A Body shape index (ABSI) has been defined, which shows abdominal obesity better. Obesity has been shown to be a poor prognostic factor in viral pneumonias. Even though the literature indicates that Covid-19 patients with Body Mass Index (BMI) higher than 30 have worse disease course and are prone to be administered in ICU, there is not enough data regarding a body shape index and waist circumference.

In this study, we measured waist circumferences in addition to BMI to calculate ABSI at administration for Covid-19 patients and investigate their significance for showing bad prognosis (transfer to ICU, intubation at clinic or death) during hospitalization in the Covid-19 clinic stay and follow up.

Material and Method: The 300 patients that were administered between 10 January 2022 and 10 April 2022 in T.C. Health Ministry Sağlık Bilimleri University Istanbul Süreyyapaşa Chest and Thoracic Surgery Training Hospital Covid 19 inpatient clinic either on suspicion or incidentally confirmed by positive Covid 19 PCR tests are enrolled in this study. All patients are followed without interference to their treatment from the day of hospitalization until they transfer to ICU, die or discharge. All body measurements including height, weight and waist circumference are measured according to standart protocols. Body mass index (kg/m^2) is acquired with weight divided by square of height. Patients are categorized into obese group which includes patients with $\text{BMI} \geq 30 \text{kg}/\text{m}^2$ and non obese groups which includes patients with $\text{BMI} < 30 \text{kg}/\text{m}^2$. A Body Shape Index; were calculated as waist circumference (cm) / ($\text{BMI}(\text{kg} / \text{m}^2)^{2/3} \times \text{height}(\text{cm})^{1/2}$). Patients are categorized into obese group which includes patients with ABSI score of 4 to 5 and non obese groups which includes patients with ABSI score of 1 to 3. Of the treatment failure criteria; cases going from the service to the ICU, intubation

and exitus; treatment failure was selected as Group 1 Cases where these situations do not occur; treatment failure was selected as Group 2. Intensive care unit (ICU) administration, intubation need in ICU and death during Covid-19 treatment are compared with double chi square test. For patients with composite failure (ICU administration, intubation and death), univariate logistic regression analysis is performed first to their respective ABSI scores and quantitative values. Effects of risk factors on ABSI are investigated with multiple regression analysis between ABSI model and confounding factors such as comorbidities, ferritin levels at administration and days 3 and 5, LDH, CRP, pulse oximetry saturation/FiO₂ and nosocomial infection presence. Same analysis is performed to obtain odds ratio after switching ABSI with BMI. P value of <0,005 is accepted as significant.

Results: Noninvasive mechanical ventilation application and sputum expectoration is more common in obese group with ABSI 4, 5 compared to nonobese group (p<0,001).

According to blood test results at administration, decreased lymphocyte count and elevated LDH are more pronounced in nonobese group compared to obese group. During the follow up (days 3 and 5) AST and ALT values are found more elevated in nonobese group (p<0,05). Acute phase reactants (LDH, D-dimer, procalcitonin, ferritin) are found to be more elevated with decreased lymphocyte count when treatment failure Group 1 and 2 compared according to blood test results at administration. Acute phase reactants remained elevated with decreased lymphocyte count and decrease in thrombocyte count and elevations in CRP, AST, troponin TSH are found more profound in Group 1 during the subsequent days 3 and 5 (p<0,05). Decreased lymphocyte and thrombocyte count with elevated AST and acute phase reactants persisted in blood test results before discharge in Group 1 (p<0,05). Diarrhea was more common in treatment failure Group 1 (p<0,002). Fever was more common in treatment failure Group 1 (p<0,05). Bilateral infiltrations on lung x-ray were more extensive and patients received more pulse steroid and oxygenation via nasal cannula in treatment failure Group 1 while infiltrations on lung x-ray observed less in Group 2 (p<0,05). Hospitalization in the Covid-19 clinic stay was significantly longer (5 to 7 days) and ARDS incidence was significantly higher

in treatment failure Group 1 ($p < 0,05$). Covid-19 prognosis and active tobacco use weren't correlated significantly according to logistic regression analysis, however it is found that tobacco use could be beneficial for Covid-19 prognosis (OR: 0,22 95% C.I.: 0,07-0,71 $p: 0,011$). Prognosis of Covid-19 patients with diarrhea found worse with logistic regression analysis (OR: 4,85 %95 C.I.: 1,69-13,91 $p: 0,003$). Prognosis was better in patients with hospitalization in the Covid-19 clinic stay longer than 5 to 7 days according to logistic regression analysis (OR: 0,34 %95 C.I.: 0,18-0,65 $p: 0,001$). Age older than 65 found to be a bad prognostic factor (OR: 3,72 %95 C.I.: 1,03-13,48 $p: 0,045$).

Conclusion: ABSI and BMI did not predict admission to intensive care. We observed that ABSI and BMI don't affect the prognosis of Covid-19, fever and diarrhea are bad prognostic factors and hospitalization in the Covid-19 clinic stay longer than seven day is a good prognostic factor.

Keywords: Covid-19, ABSI, BMI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan şehri sağlık birimleri ve Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından nedeni bilinmeyen pnömoni bildirimlerin yapıldığı Aralık 2019'dan günümüze Coronavirus hastalığı (COVID-19) hızla yayılmış ve pandemiye dönmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kaynağı araştırılmaya devam eden Covid-19 virüsünün neden olduğu Covid-19 hastalığı için 30 Ocak 2020'de "Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu", ardından hastalığın Çin dışında 113 ülkeye yayılması nedeniyle 11 Mart 2020'de küresel salgın (Pandemi) ilan etmiştir (1). Türkiye'de ilk Covid-19 olgusu DSÖ'nün pandemi ilan ettiği gün, 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. Hastalıktan ilk ölüm ise Sağlık Bakanı tarafından 18 Mart 2020 günü bildirilmiştir (2).

Obezite, vücutta insan sağlığını bozacak miktarda normalden daha fazla yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı her geçen gün artan obezite, çağımızın en önemli sağlık problemleri arasındadır. Eğer dünyada obezite artış hızı aynı şekilde devam ederse 2030 yılında dünya nüfusunun %20'sinin obez olacağı tahmin edilmektedir (3). Beden Kitle İndeksi (BKİ) bireyin kilosunun kilogram (kg) değerinin, boy ölçüsünün metre cinsinden değerinin karesine oranı ($BKİ=Kg/m^2$) ile hesaplanan değer 30 ve üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (3). Obezite ve visseral adipoz doku artışı, pek çok enfeksiyöz hastalık için risk faktörüdür (4-7). Bel çevresi kalınlığı artanlarda diyaframın solunum işi ve oksijen tüketimi artar, solunum sistem hastaları pnömoni durumunda daha fazla yorulur (8, 9). Batındaki obezitede hipovekilasyon nedeniyle satürasyonun daha çok düşmesine katkıda bulunur. Obezite BKİ ile tanımlanmakta ancak visseral adipoz dokuyu göstermekte yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bel çevresini içeren Beden Şekil İndeksi ($BŞİ=ABSİ$) tanımlanmıştır (10-14). Son 10 yılda geliştirilen BŞİ formülünde BKİ değerinin de olması, mortalite belirteci olarak BŞİ kullanılması bel çevresi kalınlığının mortalite konusundaki önemini ortaya koymaktadır.

2009 H1N1 İnfluenza Pandemisinde mortalite en çok obez hastalarda

görülmüş ve etki mekanizmaları konusunda çalışmalar yapılmıştır (15, 16). Çalışmalarda obezite varlığında viral pnömoni prognozun iyi olmadığı yönünde (17-20), obeziteye bağlı hipoventilasyonun ağırlaştırıcı etki ettiği hipoksi, artmış iş yükü ile özletlenebilecek fizyolojik açıklamanın yanında BŞİ ile bel çevresi kalınlığının artması ile bu açıklama daha da anlam kazanacaktır.

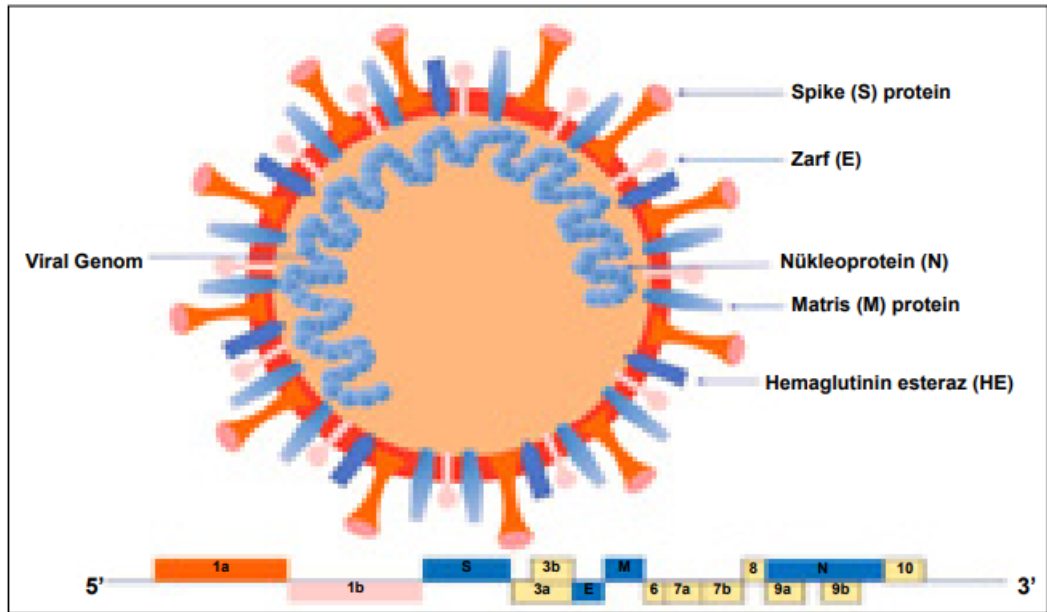
Covid-19 için literatürde BKİ 30'un üzerinde olan hastalarda Covid-19 hastalığının prognozunun iyi olmadığı, yoğun bakım yatış oranının yüksek olduğu gösterilse de bel çevresi, BŞİ değerleri kullanılarak yapılmış yeterli veri bulunmamaktadır (21-24). Çalışmamızda bel çevresi de ölçülerek BŞİ hesaplanıp hastaneye yatan Covid-19 hastaların hastane süreci takip edilerek BKİ ve BŞİ'nin kötü prognozu (servisten yoğun bakıma yatış veya serviste entübasyon ihtiyacı veya ölüm) göstermedeki değeri araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüsler ve Genel Özellikleri

Koronavirüsler hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalığa neden olabilen Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Koronavirüsler (CoV) tek iplikli, pozitif polariteli RNA yapısında genoma sahip olup, 90-120 nm çapındadır. Elektron mikroskopla bakıldığında dış yüzeylerinde bulunan glikoprotein yapıdaki çıkıntılar nedeniyle taç anlamına gelen 'Corona' adı verilmiştir (25). Koronavirüs genomu en az 10 "open reading frames (ORF)" içerir. ORF1a/b, iki büyük poliproteine çevrilir. İki poliprotein (pp1a ve pp1ab), viral replikaz transkriptaz kompleksini oluşturan 16 yapısal olmayan proteine (nsp1 - nsp16) dönüşür. Yapısal olmayan proteinler, endoplazmik retikulumdan köken alan membranları veziküllere dönüştürür. Viral replikasyon ve transkripsiyon bu veziküllerin içinde gerçekleşir. Bununla birlikte yapısal olmayan proteinlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Diğer ORF'ler ise Spike (S), Zarf (E), Nükleokapsid (N) ve Matris (M) proteinler gibi dört ana yapısal proteini

kodlar. Yapısal proteinler virionun bir araya getirilmesinde ve enfeksiyon patogeneğinde rol oynamaktadır. Nükleoprotein (N), sarmal yapıdaki RNA genomuna bağlı halde bulunan bir fosfoproteindir. Viral replikasyon ve transkripsiyon basamaklarındaki görevinin yanı sıra interferon antagonistik etkisiyle konak immün sisteminin ölümcül etkisinden virüsü korur. Nükleokapsidi çevreleyen Zarf (E) ve zarf içinde gömülü olarak bulunan Matris (M) proteinleri virionların hücre içerisinde bir araya getirilmesinde ve virüsün tomurcuklanarak hücreden çıkmasında rol almaktadır. Zarfın içine tutunarak dışarı doğru uzanan S proteini virüsün tipik şeklini verir. S proteinleri benzeyen ancak daha kısa olan viral zarfla ilişkili hemaglutinin esteraz (HE) proteinleri de dış yüzeyde bulunur (şekil 1) (26, 27).



Şekil 1. Koronavirüs şematik yapısı ve genomu

Koronaviruslar insanların yanı sıra sığır, domuz, at, hindi, kedi, köpek, sıçan ve fare gibi pek çok hayvanı da enfekte eden bir zoonozdur. Alfa ve beta koronavirüsler için yarasalar, gama ve delta koronavirüsler için kuşlar ideal genetik konaktır (24). Bazı CoV'ler başlangıçta zoonotik enfeksiyonlar olarak bulundu. Yalnızca doğal hayvan konakçılarıyla sınırlıydı, ancak hayvan-insan türü bariyerini

aştı ve insanlarda zoonotik hastalıklar oluşturmaya ilerledi. Çok sayıda Çin at nalı yarasası SARS ile ilişkili CoV sekansları içerdiğinden ve ilişkili bir CoV'ye önceden maruz kalmanın serolojik kanıtını gösterdiğinden SARS-CoV'un yarasalarda ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilmiştir. Bu virüslerin ayrıca insan virüsü ile aynı reseptörü, anjiotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) kullandıkları ve SARS CoV'un yarasalarda ortaya çıktığına dair daha fazla kanıt sağladığı bulundu (28).

2.1.1 Covid-19 İmmunolojisi

Covid-19 solunum yolu ile bulaşan viral bir hastalıktır. Asemptomatik vakalardan yoğun bakım gerektiren ağır pnömonili vakalara kadar değişebilen farklı klinik oluşumların altında yatan immünolojik mekanizmalar henüz yeterince aydınlatılmış değildir. Antiviral immün yanıtı aktive etmesi yanısıra yoğun proenflamatuar sitokin salınımı, lenfopeni, lenfosit fonksiyon bozuklukları, granulosit ve monosit/makrofaj anormalliklerine yol açan kontrolsüz enflamatuar yanıtlara yol açabilir (29).

ACE2, akciğer, kalp, böbrek ve bağırsakta bulunan ve esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bir tip membran proteini. Tam uzunlukta ACE2, tek bir transmembran sarmal ve ~40 kalıntı hücre içi segment ile biten bir N-terminal peptidaz etki alanı (PD) ve C terminali Collectrin benzeri etki alanından (CLD) oluşur. Angiotensin (1-9) sentezinde anjiyotensin (Ang) I bölünmesine ek olarak, ACE2 ayrıca CoV'lerin S proteinleri için doğrudan bağlama bölgesi vardır (30). CoV'lerin S proteini, viral membranı konak hücre membranı ile kaynaştırmak için dramatik bir yapısal yeniden düzenlemeye maruz kalan yarı kararlı bir füzyon öncesi konformasyonda bulunur. Bu işlem, S1 alt biriminin ve füzyon öncesi düzelticinin dengesini bozan bir konak hücre reseptör bağlaması tarafından tetiklenir. Bu da S1 alt biriminin dökülmesine ve S2 alt biriminin son derece kararlı bir füzyon sonrası konformasyona geçmesine sebep olur (31). Bir konak hücre reseptörüne bağlanmak için, S1'in reseptör bağlayıcı etki alanı (RBD), reseptör bağlamanın belirleyicilerini geçici olarak gizleyen veya açığa çıkaran menteşe benzeri konformasyonel hareketlerden geçer (32). Biyofiziksel ve yapısal kanıtlar, Covid-19 S proteininin Sars-CoV'dan 10-20 kat daha yüksek benzerliğe sahip insan ACE2'ye bağlandığını göstermektedir (33). Başka bir yapısal kanıt, ACE2-B0AT1

kompleksinin iki S proteinini aynı anda bağlayabileceğini göstermektedir (34).

2.1.2 Covid-19 Patogenezi

Covid-19 hastalığının inkübasyon süresi ortalama 5,2 gündür (35). Ciddi seyreden olgularda yaş ve altta yatan hastalıklara, immün duruma bağlı olarak, semptomların başlangıcı ile ölüm arasında geçen süre 14 gün olmakla birlikte, 6-41 gün arasında değişmektedir (36). Hastalık asemptomatik seyredebilir; ateş, burun tıkanıklığı, rinore, anosmi, tat kaybı, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı, ishal, sırt ağrısı gibi şikayetlerle kendini gösterebilir. Etken akciğer, kardiyovasküler sistem, böbrek ve karaciğer hasarına neden olabilmektedir. Pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ile ilerleyebilir. Kalp, böbrek ve diğer dokular koagülasyon bozukluğu ve trombozdan etkilenmesine rağmen ölüm genellikle akciğer yetmezliğine bağlı hipoksi nedeni ile olmaktadır (37).

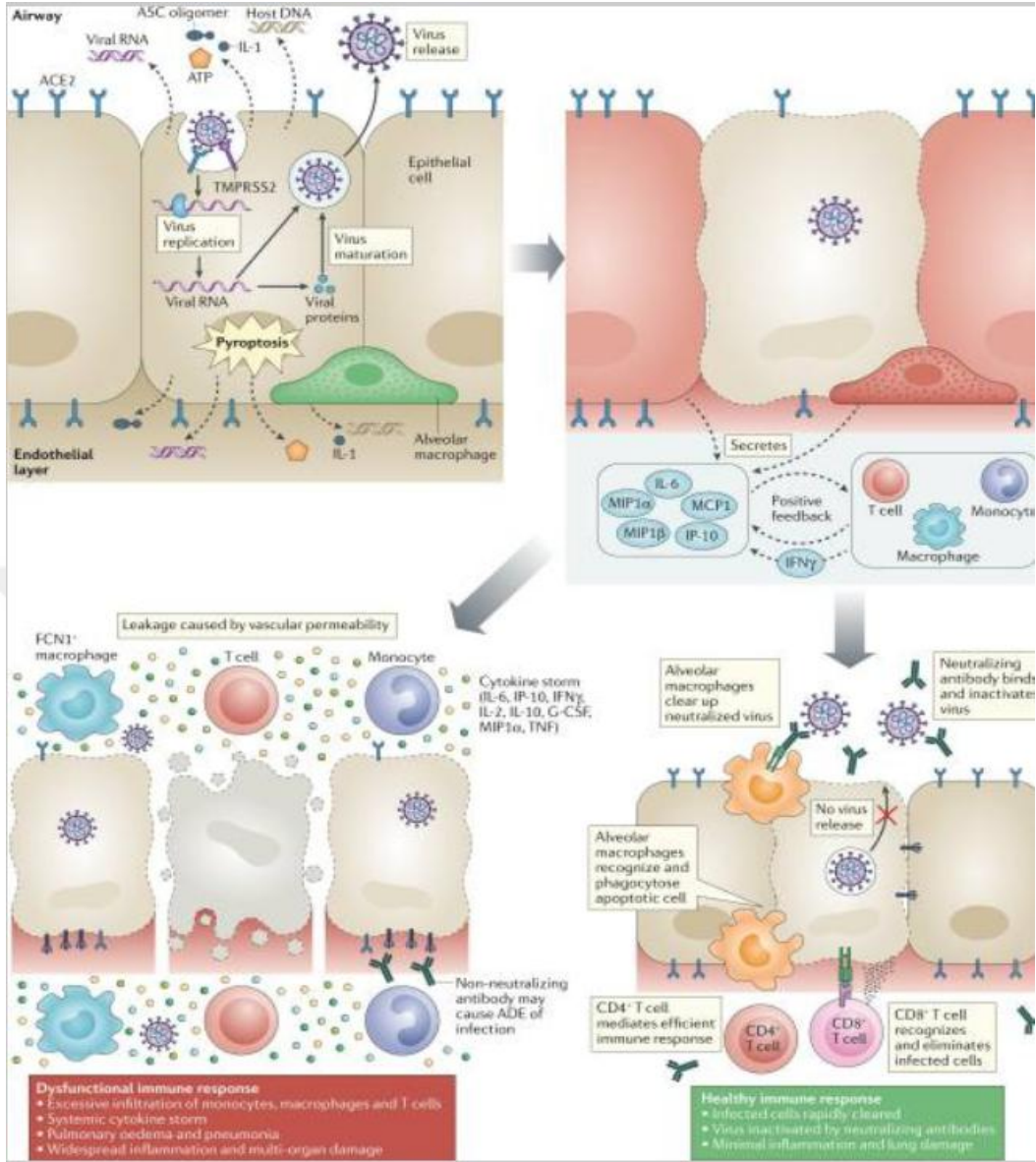
Asemptomatik veya hafif seyirli hastalarda virüsün girişinden sonra başlangıçta oluşan enflamatuvar yanıt virüs spesifik T hücreleri enfeksiyon bölgesine çeker, immün sistem virüsü kontrol altına alır, iyileşme sürecini başlatır. Yaşlı veya altta yatan endokrinolojik, pulmoner, kardiyak patolojisi olanlarda ise virüsü başlangıçta temizlemede immün yanıtın zayıf olduğu, etkenin normal immün yanıtı hasar verdiği, ciddi olgularda da kontrolsüz bir immün yanıtı sebep olduğu gösterilmiştir. ‘Sitokin salınım sendromu’ olarak belirtilen bu durum Sars CoV ve Mers CoV hastalarında mortalite ve ciddi morbiditenin nedenidir. Sars CoV 2’de de bu hastalıklara benzer şekilde artmış İL-6 düzeyi bulunmuştur ve hastaların %20’de ARDS’ye ilerleyen ciddi pnömoni görülmektedir (37-39). Hastalık seyrinde viral yük gibi virüse ait faktörler, immün yanıt, daha önceki mevsimsel koronavirüse karşı maruziyet sonrası oluşmuş çapraz immün reaksiyonun yanında erkek cinsiyet, yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, obezite, malignite gibi altta yatan hastalıklar rol oynamaktadır. Aslında tüm yaş grupları duyarlıdır ancak 60 yaş üstünde hastaneye yatış gerektirecek ciddi solunum yolu enfeksiyonu görülebilmektedir (40).

Covid-19 hastalığı etkeni olan Sars CoV 2’nin ilk olarak ara konak

hayvandan insana geçtiği, sonrasında virüsün kişiden kişiye bulaştığı gösterilmiştir. Öksürme, hapşırma, konuşma sırasında solunum yolu sekresyonların damlacık yolu ile kişiden kişiye geçişi veya bu sekresyonlar ile kontamine olmuş yüzeye temas yolu ile bulaş en önemli bulaş yollarıdır. Uygun şartlarda aerosol yol ile bulaş da mevcuttur (41).

Bulaş riski temas şekli, çevre, konağın durumu, sosyo-ekonomik faktörlere bağlıdır. Çoğu bulaş 2 metreden yakın mesafede, onbeş dakikadan uzun süre yüz yüze görüşme gibi yakın temaslardır. Ev içi, aile ve birlikte yemek yemek, grup aktivitede bulunmak gibi faaliyetler ile arkadaşlar arasında daha kolay bulaşır. Eşler arasında bulaş daha fazladır. Aynı odada uyumak riski arttırır. Kapalı ortamlarda bulaş artar. Özellikle uzun süre kalabalık, havalandırması kötü alanlarda aerosol ile geçiş riski artar. 2 metreden uzun mesafeden de bulaş olabilir. Hastalık sırasında izolasyon ise bulaşı azaltır (42-46).

Covid-19 enfeksiyonu sırasındaki olayların kronolojisi şekil 2'de gösterilmiştir (47).



Şekil 2 (Covid-19), (ACE2) ve TMPRSS2'yi eksprese eden hücreleri enfekte ettiğinde, virüsün aktif replikasyonu ve salınımı, konak hücrenin piroptoz geçirmesine ve ATP nukleik asit, ASC oligomerleri dahil hasar ilişkili moleküllerin salınmasına neden olur. Bunlar komşu epitel hücreleri, endotel hücreleri ve alveolar makrofajlar tarafından tanınır ve proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin (IL-6, IP-10, makrofaj inflamatuar protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β ve MCP1 dahil) oluşumunu tetikler. Bu proteinler monositleri, makrofajları ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekerek (T hücreleri tarafından üretilen IFN γ 'nin eklenmesiyle) daha fazla enflamasyonu tetikler (T hücrelerince üretilen IFN- γ 'da etkisiyle), ve bir proinflamatuar feedback döngüsü oluşturur. Kusurlu bir bağışıklık yanıtında (sol taraf)

bu akciğerlerde bağışıklık hücrelerinin daha fazla birikmesine yol açarak proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olabilir ve bu da nihayetinde akciğer altyapısına zarar verir. Ortaya çıkan sitokin fırtınası diğer organlara ulaşır ve çoklu organ hasarına yol açar. Ek olarak, B hücreleri tarafından üretilen nötralize edici olmayan antikolar, antikora bağlı geliştirme (ADE) yoluyla Covid-19 enfeksiyonunu artırabilir ve organ hasarını daha da kötüleştirebilir (bu hipotez henüz gösterilememiş). Alternatif olarak, sağlıklı bir bağışıklık yanıtında (sağ taraf), ilk iltihaplanma virüse özgü T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çeker ve burada virüs yayılmadan önce enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldırabilirler. Bu bireylerde nötralize edici antikolar viral enfeksiyonu bloke edebilir ve alveolar makrofajlar nötralize virüsleri ve apoptotik hücreleri tanır, fagositoz yoluyla onları temizler. Toplamda, bu süreçler virüsün temizlenmesine ve minimum akciğer hasarına yol açarak iyileşme ile sonuçlanır.

G-CSF: granülosit koloni stimulan faktör; TNF: tümör nekrosis faktör

Hastalıkta patolojik örneklerde organlarda görülen lenfositik endotelit virüsün direkt etki ile hasar verdiğini gösterir. Akciğer lezyonlarının histopatolojik incelemesine bakınca ödem, protein kaçıışı, akciğer hücrelerinde fokal reaktif hiperplazi, enflamatuvar hücreler tarafından lokal infiltrasyon izlenmiştir (48). Fibrinden zengin hyalen membran, sınırlı sayıda multinükleer dev hücreler ile diffüz alveoler hasar interstisyel boşluk ve geniş bronşiolerde lenfosit hücre infiltrasyonu, pnömositlerin deskuamasyonu, viral sitopatik etki ile sitomegali ve genişlemiş nükleus, bazı olgularda eksudatif enflamasyon görülür. İmmunohistokimyasal çalışmalarda Sars CoV 2 antijeni üst solunum yolu, bronşiyoller epitel, submukozal salgı epitelinden Tip 1 ve Tip 2 pnömonosit, alveoler makrofaj ve hyalen membranlarda görülmüştür. Ayrıca alveoler kapillerler kalınlaşmış olup, çevresinde ödem ve fibrin içeren trombüsler, kanama odakları görülür. Küçük damarlarda fibrin ve trombositler inflamatuvar hücrelerde agregat oluşturmuştur. Diğer tip ARDS'lere göre ciddi fibrozis ile seyreden anormal iyileşme görülür (47, 49-53).

Covid-19 hastalığının en önemli özelliği akciğer patolojilerine ek olarak farklı organlarda tromboza yatkınlığa yol açmasıdır. Pulmoner emboli,

serebrovaskuler olay gibi tablolar görülebilir. Bu hastalarda kanda D-dimer yüksek çıkar. Tedavide düşük moleküllü heparin gibi tedavilerin verilmesi uygun olur (54).

Kalp, Covid-19 hastalığında en çok etkilenen organlardandır. Miyokardit, ritim bozukluğu, kalp krizi Covid-19 hastalarında görülebilmektedir. Bunun sebebi kalpteki ciddi enflamasyonun kalp kasına verdiği hasar, sitokin düzeylerindeki artışın miyokard hücrelerinde nekroz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (55, 56).

Hastalar karşımıza karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği ile gelebilir veya hastalık seyrinde yükselebilir. KCFT yüksekliği ile hastalık ciddiyeti arasında paralellik olup “Akut Karaciğer Hasarı” durumunda hastalığın kötü seyrettiğini, erkek cinsiyette ve başvuru süresi uzadığında, semptomlar belirginleştğinde karaciğer tutulumunun daha fazla olduğu söylenebilir (57). Karaciğer tutulumunda ilaçlar, direkt viral hasar dışında, sitotoksositeye veya immun sistemdeki denge bozukluğuna bağlı olarak veya koagülasyon ve fibrinolitik yolun aktivasyonu gerekçe olabilir (58).

Böbrek hasarının patofizyolojisi belirgin olmamakla beraber çoklu organ hasarının gelişmesinde rol oynayan başlıca mekanizmalar ya Covid-19’a özgüdür (doğrudan viral toksite, endotel hücre hasarı, trombotik mikroanjyopati ve inflamasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron-sistemi bozukluğu) ya da sepsise ikincil sitokinlerin sistemik salınımının neden olduğu immun yanıt ve mikrosirkülasyon bozukluğu ile ilişkili olabilir (59).

Covid-19 hastalığında bu organlar dışında cilt ve sinir sistemi de etkilenir. Hastalık sırasında menenjit ile uyumlu baş ağrısı, ense sertliği görülebilir. Zira meninksler kan damarları yönünden zengin olup yüksek düzeyde ACE-2 içerir (60).

2. 1. 3. Covid-19 Klinik Özellikleri

Covid-19 klinik görünümü, asemptomatik / pauci-semptomatik hastalardan ARDS'ye ve yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken hastalarla sepsise kadar oldukça değişkendir. Bu nedenle, Covid-19 hastalığı öncelikle akciğerleri etkiler ancak sepsise ve çoklu organ yetmezliğine yol açan sistemik tutulumuna neden olabilir

(61).

2.1.3.1 Covid-19 Klinik Sınıflaması

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı olgu tanımlaması şu şekildedir:

2.1.3.1.1. Komplike olmamış hastalar; Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24 , $SpO_2 > 93$ oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

2.1.3.1.2. Hafif-orta seyirli pnömoni; Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30 /dakika olan, oda havasında $SpO_2 > 90$ üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

2.1.3.1.3. Ağır pnömoni; Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi belirtileri olup, takipnesi mevcut (≥ 30 /dakika) ve oda havasında SpO_2 düzeyi ≤ 90 'ın altında olan ve akciğer grafisi veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak değerlendirilmektedir (62).

2.1.4. Covid-19 Tanısında Laboratuvar Testleri

2.1.4.1. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)

Covid-19 olgularının rutin doğrulaması gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. RNA ekstraksiyonu BSL-2 veya eşdeğer düzeydeki biyogüvenlik kabini içinde uygulanmalıdır. RNA ekstraksiyonu öncesi örneklerin ısıtılması önerilmez. Her ne kadar şu ana kadar moleküler testler için N, E, S, RdRp genlerini hedefleyen farklı protokoller yayınlanmış olsa da Covid-19 virüsünün yaygın bir şekilde görüldüğü yerlerde örnek olarak tek bir tanımlayıcı

hedefe yönelik rRT-PCR ile tarama yapılması gibi daha basit bir algoritma benimsenmesi yeterlidir. Bir veya daha fazla negatif sonuç ile Covid-19 olasılığı dışlanamaz. Enfekte bireyde aşağıda belirten faktörler negatif sonuca neden olabilir:

- » Hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek
- » Örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması,
- » Örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi,
- » PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan

teknik nedenler

- » Covid-19 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi

Covid-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır.

2.1.4.2. Sekanslama

Sekans verisi, virüsün kaynağını ve nasıl yayıldığını anlayabilmek için oldukça önemlidir. DSÖ, laboratuvarların elde ettikleri sekans verilerini ilgili platformlarda (GenBank, GISAID vb.) paylaşmaları gerekliliğini bildirmiştir.

2.1.4.3. Serolojik testler

Covid-19'u asemptomatik veya semptomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu nedenle serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) 6-7 günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği belirtilerin başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Tespit edilen antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) bugün için kesin belli değildir.

Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri hali hazırda kullanılmaktadır.

Güvenilir antikor testleri farklı amaçlarla kullanılabilir:

1. NAAT testlerinin negatif olduğu ve Covid-19 enfeksiyonu ile kuvvetli epidemiyolojik ilişkisi olan olgularda akut ve/veya konvalesan fazda alınan serum örneklerinde serolojik testlerin çalışılması tanıyı destekleyebilir.

2. Serolojik testler süregiden salgının araştırılmasına yardımcı olur, atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlar.

3. İzleme ve değerlendirmede UTS kayıtlı valide testler kullanılabilir

4. Antikor testlerinin performansı incelenen toplumdaki seroprevalense bağlı olarak değişebilmektedir. Özellikle seroprevalensin düşük olduğu durumlarda bu testlerde yalancı pozitiflik oranlarının yanıltıcı sonuçların elde edilmesine ve yorumlara neden olabilmesinden dolayı seroprevalens çalışmalarının dikkatli bir şekilde kurgulanması ve yorumlanması gerekir.

5. şu anda mevcut kitlerin performans özelliklerine ilişkin olarak üreticilerinin belirttikleri veriler dışındaki veriler ve deneyimler kısıtlı olup yukarda belirtilen amaçlar dışındaki kullanımlarına ilişkin genel önerilerde bulunmak güçtür (1).

2. 1. 5. Covid-19 Laboratuvar Parametreleri

2.1.5.1. Lökosit parametreleri

Covid-19 enfekte hastaların periferik kan yaymasında görülen bir dizi morfolojik değişiklikle birlikte lenfositler üzerinde doğrudan bir sitopatik hasara sahip olduğu gösterilmiştir. Lenfopeni Covid-19 enfeksiyonunun ayırt edici özelliği haline gelmiştir ve hemen hemen tüm semptomatik hastalarda değişen ölçülerde mevcuttur. Lenfosit sayısındaki azalmanın büyüklüğünün hastalık şiddeti ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar da vardır.

Düşük bir eozinofil sayısı, Covid-19 enfeksiyonunun bir başka tipik belirteçidir. Semptomatik bir hastada lenfopeni ve düşük eozinofil sayısının kombinasyonu enfeksiyonun güçlü bir göstergesidir.

Yüksek bir nötrofil sayısının Covid-19 enfeksiyonunda kötü prognozun habercisi olduğu bulunmuştur. Düşük lenfosit sayısı ile birlikte alındığında, yüksek bir nötrofil/lenfosit oranı (NLR), olumsuz sonuçların bir belirteci olarak

kullanılabilir.

2.1.5.2. Koagülopati belirteçleri

Belirgin koagülopati, Covid-19 enfeksiyonunun önemli bir özelliğidir. Koagülopati, en yaygın olarak hem venöz hem de arteriyel tromboz insidansının arttığı protrombotik bir durum olarak ortaya çıkar. Bu komplikasyonun altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ancak endotelit ve önemli bir rol oynayan intravasküler nötrofil ekstrasellüler tuzakların oluşumu ile inflamatuvar ve protrombotik faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimi içermesi muhtemeldir. Ek olarak, ciddi hastalığı olan bir hasta alt grubu, fibrinolitik yolun aktivasyonu ve trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ile yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) geliştirir.

Enfekte hastalarda yüksek D-dimer kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, Covid-19 ile ilişkili koagülopati, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) uzaması ve güçlü proinflamatuvar durumun bir sonucu olarak artan fibrinojen konsantrasyonu ile ortaya çıkabilir. Tersine, DIC gelişen hastalarda düşük fibrinojen konsantrasyonu ve trombositopeni olabilir.

Trombositopeni, kötü prognoza işaret eden başka bir bulgudur. Düşük trombosit sayısı, artan trombosit tüketimini, ilişkili megakaryosit hasarı ile akciğer hasarı, ilaca bağlı immün trombositopeni, artan trombosit klirensi ve azaltılmış trombopoietin üretimi ve kemik iliği depresyonunu kapsayan birçok benzer mekanizmaya atfedilebilir.

2.1.5.3. İnflamatuvar belirteçler

Yoğun bakım ihtiyacı ve ölümcül sonuçlara sebebiyet veren kötü prognozlu, Covid-19 hastalarında Sürekli ve progresif sistemik bir proinflamatuvar durumun ("sitokin fırtınası" olarak adlandırılan) gelişimi gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı inflamatuvar biyobelirteçlerin ölçümü, daha yüksek kötü prognoz riski taşıyan Covid-19 hastalarının erken ve doğru tanımlanması için önemlidir.

C-reaktif protein (CRP), yaygın olarak ölçülen, spesifik olmayan bir inflamasyon biyobelirtecidir. Artan CRP konsantrasyonunun sürekli olarak Covid-19 enfeksiyonunda kötü sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ortamlarda CRP'ye alternatif olarak düşünülebilecek inflamatuvar bir belirteçtir. Artmış ESR düzeyleri benzer şekilde Covid-19 enfeksiyonunun kötü sonuçlanabileceğini düşündürür. Bir akut faz reaktanı olan Ferritin, kolaylıkla ölçülebilen ve Covid-19 ile enfekte olmuş kişilerde kötü prognozun belirtecidir. Prokalsitonin, spesifik antibiyotik tedavisi gerektirebilecek ve daha kötü prognoza sahip bakteriyel koenfeksiyonlu bireylerin belirlenmesinde faydalı olabilir. Birçok ek inflamatuvar biyobelirteç üzerinde çalışılmış ve Covid-19 enfeksiyonunda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Örnekler arasında interlökin-6 (IL-6), interferon gama kaynaklı protein 10, monosit kemotaktik protein-3 ve presepsin yer alır (63).

2.1.5.4. Kardiyovasküler biyobelirteçler

Covid-19'un sistemik bir hastalığa ilerleyebileceğine dair kanıtlar doğrultusunda, Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda doğrudan sitopatik hasar, sitokin aracılı hasar, iskemi ve hatta önceden var olan kalp yetmezliğinin alevlenmesi sonucu sıklıkla kardiyak tutulum gelişebilir. Birkaç çalışma, kardiyak troponinlerin, daha şiddetli hastalığı olan hastalarda, daha hafif hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir.

The American College of Cardiology (ACC) artan kardiyak troponinler ve NT-proBNP'nin mutlaka akut koroner sendromu veya kalp yetmezliğini düşündürmediğine, doğru klinik bağlamda ve hastanın prezentasyonu göz önünde bulundurularak yorumlanması gerektiğine dikkat çekiyor. Covid-19 'da yüksek bir kardiyak troponin, aterosklerotik plak rüptürü nedeniyle miyokard enfarktüsünden ziyade, virüs veya konakçı immün yanıtı tarafından indüklenen akut miyokard hasarını yansıtıyor olabilir. Buna rağmen Covid-19 hastalarında yüksek troponin ile olumsuz sonuçlar arasında güçlü bir ilişki olduğu artık yaygın olarak kabul edilmektedir (34).

Kreatin kinaz-MB, miyogloblin ve natriüretik peptitler dahil olmak üzere diğer kardiyak biyobelirteçler için de benzer ilişkiler görülmüştür ancak bunlar,

kardiyak troponinler tarafından sağlananlara daha fazla klinik değer katmamaktadır.

2.1.5.5. Çoklu sistem organ yetmezliği/hasarının biyolojik belirteçleri

Covid-19, önceden karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastalarda, hastalığın ilerlemesi ve tedavisi sırasında karaciğer hasarı ile ilişkilendirilebilir. Yüksek aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin değerleri ile düşük albümin ve prealbümin konsantrasyonlarının tümü kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca tedavide kullanılan bazı hepatotoksik ilaçlar karaciğer biyobelirteçlerinin yükselmesi ile ilişkilidir. Bu nedenle hepatotoksik ilaç kullanan hastaların tedavisi sırasında ve önceden karaciğer hastalığı olanlarda en azından ALT, bilirubin ve albüminin izlenmesi önerilir.

Böbrek hasarı özellikle ciddi hastalığı olanlarda nispeten sık görülen bir komplikasyondur. Hem serum kreatinin hem de üre (kan üre nitrojeni, BUN) düzeylerinin artışı olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Laktat dehidrojenaz (LDH) doku hasarının spesifik olmayan bir belirteçidir. LDH özellikle kötü seyirli hastalarda en çok yükselen parametrelerden biridir.

2.1.5.6. Solunum fonksiyonu ve arteriyel kan gazı parametreleri

Kötüleşen Covid-19 enfeksiyonu, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerleyebilen hipoksemi ve metabolik asidoz ile ilişkilidir. Bu nedenle, ilerleyici hastalığı olan hastalarda özellikle pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻ ve laktat arteriyel kan gazı parametrelerinin ölçülmesinde önem arzeder. Arteriyel kan gazlarının izlenmesi, altta yatan duruma bakılmaksızın, durumu kritik olan herhangi bir hastanın tedavisi için rutin olarak yapılır. Bir kan gazı analizöründen elde edilen sonuçlar, ciddi hastalığı olan hastalarda genellikle anormal olan elektrolit durumunun hızlı bir değerlendirmesini sağlamada yararlıdır (63).

2.1.6. Covid-19 Hastalığında Görüntüleme yöntemleri

2.1.6.1. Covid-19 Hastalarında Direkt Grafi

Semptomların başlangıç döneminde hastaneye başvurmuş hastaların değerlendirilmesinde tanısal değeri düşüktür. Akciğer grafisinin tanı anında erken evrede duyarlılığı sınırlı olmakla birlikte özellikle acil koşullarda hastalığın izleminde, progresyonun belirlenmesinde yoğun bakım ünitelerinde önemli bir yeri vardır. Özellikle hastaneye yatışlarında ve yoğun bakım hastalarında zamansal değişiklikleri değerlendirmede yararlıdır.

Akciğer opasiteleri, semptomların başlamasından yaklaşık 6-12 gün sonra bulgular en fazladır ve konsolidatif bir patern haline döneşebilir. Ayrıca gelişebilecek plevral sıvı, pnömotoraks, pnömomediastinum, kavitasyon ve subkutanöz amfizem gibi bulgularıda grafi ile göstermek mümkündür (64).

2.1.6.1. Covid-19 Hastalarında Toraks BT Kullanımı

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), PCR testi negatif Covid-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısal yaklaşımdır. Toraks BT bu hastaların daha hızlı triyajına destek olmak için önerilmektedir.

BT görüntülemenin önerilmediği hastalar; Covid-19 pozitif, hafif bulguları olan ancak hastalık ilerlemesi için risk faktörleri taşımayan hastalar ve Covid-19 negatif ancak hafif bulguları olan hastalardır. Klinik ve laboratuvar bulgularla ön planda Covid-19 enfeksiyonu düşünülmeyen, BT bulguları Covid-19 enfeksiyonu için diagnostik olmayan hastalarda bu bulguları izah edebilecek diğer patolojilerin atlanmaması için BT dikkatli yorumlanmalıdır. Pandemi döneminde hasta triyajının objektif yönetilmesi amacıyla Tablo 1'in raporlamada dikkate alınması hem olası Covid-19 enfeksiyonunun atlanmaması hem de alternatif tanıların ortaya konmasının önüne geçilmemesi açısından yararlı olacaktır (1).

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen raporlama şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	<ul style="list-style-type: none"> Periferik, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kalcınım taşı görünümü de eşlik edebilir) Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kalcınım taşı görünümü de eşlik edebilir) Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları 	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	<p>Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (*/- konsolidasyon) Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO 	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	<p>Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı:</p> <ul style="list-style-type: none"> BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) Kaviteasyon İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevrál efüzyon** 	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	<ul style="list-style-type: none"> Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok 	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

Şekil 3. Covid-19 hastalığının BT bulguları ve raporlama önerileri (1).

Aynı zamanda, Hollanda Radyoloji Derneği meme görüntüleme olduğu gibi raporlamada standardizasyon amacıyla Covid-19 raporlama ve veri sistemi (CO-RADS) tanımlamıştır:

CO-RADS 1: Normal veya enfeksiyöz olmayan anormallikler içerir, Covid-19 tarafından akciğer tutulumu için çok düşük bir şüphe düzeyi anlamına gelir. Tanımına göre hafif veya şiddetli amfizem, periferik nodüller, akciğer tümörleri veya fibrozis CO-RADS 1 olarak sınıflandırılır.

CO-RADS 2: CO-RADS 2, COVID-19 ile uyumlu olmadığı düşünülen tipik enfeksiyöz etiyolojiye sahip akciğerlerdeki BT bulgularına dayalı olarak Covid-19 akciğer tutulumu için düşük düzeyde şüphe anlamına gelir. Örnekler bronşit, enfeksiyöz bronşiolit, bronkopnömoni, lobar pnömoni ve pulmoner apsedir. Özellikler arasında tomurcuklanmış ağaç işareti, sentrilobuler nodüler patern, lobar veya segmental konsolidasyon ve akciğer kaviteasyonu bulunur.

CO-RADS 3: Diğer viral pnömonilerde veya enfeksiyöz olmayan etiyojilerde de bulunabilen BT özelliklerine dayalı olarak Covid-19'un pulmoner tutulumu için şüpheli bulguları ifade eder. Bulgular arasında perihiler buzlu cam, bazı ikincil pulmoner lobüllerin korunduğu veya bulunmadığı homojen geniş buzlu cam veya diğer tipik BT bulgularının yokluğunda plevral efüzyonlu veya plevral efüzyonsuz düz interlobüler septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam bulunur. CO-RADS 3 ayrıca sentrilobüler olmayan (aksi takdirde CO-RADS 2) veya visseral plevraya yakın olmayan (aksi takdirde CO-RADS 4) küçük buzlu cam opasiteleri içerir. Ayrıca, Covid-19 'un diğer tipik bulguları olmaksızın organize pnömoni ile uyumlu konsolidasyon paterni içerir.

CO-RADS 4 Covid-19 için tipik olan ancak diğer (viral) pnömonilerle bir miktar örtüşme gösteren BT bulgularına dayanarak Covid-19 tarafından akciğer tutulumu için yüksek düzeyde şüphe anlamına gelir. Bulgular CO-RADS 5'e benzerdir ancak visseral plevra ile temas halinde değildir veya kesinlikle tek taraflıdır, baskın peribronkovasküler dağılımdadır veya önceden var olan ciddi yaygın pulmoner anormalliklerin üzerine bindirilmiştir.

CO-RADS 5: Tipik BT bulgularına dayanarak Covid-19 tarafından akciğer tutulumu için çok yüksek düzeyde şüphe anlamına gelir. Zorunlu özellikler, fissürler dahil visseral plevral yüzeylere yakın akciğer bölgelerinde konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasiteleri ve çok odaklı bilateral dağılımdır (65).

	COVID 19 OLASILIĞI	BT BULGULARI
CO-RAD-1	Kuvvetle olası değil	Normal veya enfeksiyöz olmayan anormallikler
CO-RAD-2	Olası değil	Covid-19 dışı enfeksiyon bulguları
CO-RAD-3	Şüpheli	Belirsiz
CO-RAD-4	Muhtemel	Anormallikler şüpheli
CO-RAD-5	Yüksek olası	Tipik
CO-RAD-6	PCR testi ile doğrulanmış	

Şekil 4. CO-RAD sınıflaması

2.1.7. Covid-19 Hastalarında Covid-19'ye Yönelik Tedavi

Covid-19'un 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen Covid-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, Sars'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılmasının daha yararlı olduğunu düşündürdüğü için de antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. Covid-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır. Covid-19 salgınının başlangıcında, elde etkili bir antiviral bulunmaması ve hastalığın ölümcül olabilmesi nedeniyle, ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlı endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak Covid-19'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğinin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak tedavide kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve Covid-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir. Yeniden konumlandırılan ilaçlardan hidroksiklorokin ve lopinavir/ritonavirle ilgili olarak güvenilir randomize kontrollü çalışma sonuçları pandeminin daha erken döneminde ortaya çıkmış ve bu ilaçların Covid-19 tedavisinde yeterince etkili olmadıkları görülerek kullanılmalarından vazgeçilmiştir. Başta ABD ve Avrupa'da kullanılmakta olan remdesivir ile ilgili olarak yapılan ve güçlü kanıtlar sağlayan çalışmalarda da bu ajanın ağır Covid-19 hastalarında belirgin bir yararının olmadığı görülmüş, ancak bu ülkelerde, karşılanmamış antiviral gereksinimi nedeniyle remdesivirin ağır Covid-19 hastalarında kullanımına devam edilmiştir. Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni olarak bildirilmiş ve bu sonuçlara

dayanarak favipiravirin Covid-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya Covid-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravirle ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabilirliği düşünülmüştür.

Molnupiravirin; tanısı PCR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır Covid-19'a ilerleme açısından yüksek riskli aşağıda verilmiş gruplarda yer alan erişkin (≥ 18 yaş) Covid-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir.

- a. ≥ 65 yaş olanlar
- b. Primer immün yetmezlikler
- c. Son 1 yılda kemoterapi almış solid veya hematolojik kanser hastaları
- d. Son 6 ayda radyoterapi almış kişiler
- e. Solid organ nakli yapılmışlar
- f. Kemik iliği nakli yapılmışlar
- g. AIDS (CD4 < 200 olanlar)

h. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle 1 aydan uzun süredir 20 mg /gün prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanmakta olan kişiler

ı. Otoimmün, inflamatuvar veya malign hastalıkları nedeniyle immunosupresif ajanları [janus kinaz inhibitörleri (tofositinib, barisitininib), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus), mTOR inhibitörlerini (everolimus, sirolimus), antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum), leflunomid, metotreksat, siklofosfamid, klorambusil veya biyolojik ajanları (abatasept, adalimumab, anakinra, basiliksimab, daklizumab, etanersept, golimumab, infliksimab, iksekizumab, kanakinumab, natalizumab, rituksimab, sekukinumab, sertolizumab pegol, tosilizumab, ustekinumab, vedolizumab)] kullanan kişiler

- i. Down sendromu olanlar
- j. Karaciğer sirozu olanlar
- k. Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği hastaları

- l. Orak hücreli anemi
- m. Uç organ hasarı gelişmiş diabetes mellituslu kişiler
- n. Myokard infarktüsü geçirmiş hastalar
- o. İnme geçirmiş hastalar
- p. Multipl skleroz, motor nöron hastalıkları, myastenia gravis, Huntington hastalığı, alzheimer gibi beyin ve sinirleri etkileyen hastalıklar
- r. Morbid obez hastalar (BKİ >40) s. Evre 3 ve Evre 4 kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, amfizem

Molnupiravir'in kullanım dozu ve süresi, 2x800mg/gün olacak şekilde toplam 5 gündür. Molnupiravir gebelerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır. Molnupiravir kullanıldığı sürece ve son dozdan sonra dört gün boyunca emzirmeye ara verilmelidir. Molnupiravir <18 yaş olanlarda, hastaneye yatırılan Covid-19 hastalarının tedavisinde, Covid-19'un önlenmesi için temas öncesi veya temas sonrası profilaksi amacıyla kullanılmamalıdır (66).

2.2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi; yağ dokusunda insan sağlığına zararlı olacak düzeyde anormal ve aşırı yağ birikmesi olarak tanımlamaktadır (3). DSÖ'ye göre; 2016 yılında 18 yaş ve üzeri 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu olduğu belirlendi. Bunlardan 650 milyondan fazlası yetişkin obezdi. 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) fazla kiloluydu. Genel olarak, 2016 yılında dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) obezdi. Dünya çapında obezite prevalansı 1975 ile 2016 arasında neredeyse üç katına çıktığı görüldü ve bir zamanlar yüksek gelirli bir ülke sorunu olarak kabul edilen aşırı kilo ve obezite, şimdi düşük ve orta gelirli ülkelerde, özellikle şehirlerde yaşayanlarda artmaktadır. Fazla kilolu olmak ve obezite, dünya çapında daha az kilolu olmaktan daha çok ölümlle ilişkilidir. Küresel olarak zayıf olan insandan çok obez olan insan vardır (Sahra altı Afrika ve Asya'nın bazı kısımları hariç her bölgede görülür).

Obezite ve fazla kilonun asıl nedeni, tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğidir. Yağ ve şeker oranı yüksek gıdaların alımının artması, değişen ulaşım biçimleri ve artan kentleşme nedeniyle fiziksel

hareketsizlikte artışla birlikte olan yaşam biçiminin yaygınlaşması obez insan sayısında artışa yol açmıştır. Diyet ve fiziksel aktivite kalıplarındaki değişiklikler genellikle sağlık, tarım, ulaşım, kentsel planlama, çevre, gıda işleme, dağıtım, pazarlama ve eğitim gibi sektörlerdeki gelişme ve destekleyici politikaların eksikliği ile ilişkili çevresel ve toplumsal değişikliklerin sonucudur (67).

Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin yaşam kalitesini ve genel yaşam beklentisini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca obez hastalarda Tip 2 diyabet, inme, koroner arter hastalığı, safra kesesi hastalığı, hiperlipidemi, bazı kanser türleri ve hipertansiyon riski artmaktadır (68).

2.2.1.1. Beden Kitle İndeksi

Beden kitle indeksi veya BKİ, herhangi bir yaştaki erkek ve kadınlarda vücut yağının bir tahminini sağlamak için kişinin kilosunu ve boyunu kullanan istatistiksel bir indekstir.

Bir kişinin kilosu, kilogram cinsinden, boyununun karesine bölünerek, metre kare olarak veya $BKİ = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy (m}^2\text{)}}$ alınarak hesaplanır. Bu denklemden üretilen sayı bireyin BKİ değeridir. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) artık bir kişiyi geleneksel boy ve kilo çizelgeleri yerine zayıf, normal kilolu, fazla kilolu veya obez olarak tanımlamak için BKİ kullanıyor.

BKİ için bu sınıflandırmalara ek olarak NIH ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Beyaz, Latin veya Siyahi birey olma bilgisi ayrıca kullanılmaktadır. Mevcut cut off değerleri Asya ve Güney Asya popülasyonlarındaki obezite riskini olduğundan daha az tahmin etmektedir. Bu nedenle sınıflandırmalarda hafif değişiklikler vardı. BKİ değeri ve sınıflandırmaları aşağıda listelenmiştir (68).

Bununla birlikte, bireysel farklılıklar mevcuttur ve bir kişiyi obez veya yetersiz beslenmiş olarak sınıflandırmanın tek yolu olarak BKİ yetersizdir.

Seçkin atletler ve vücut geliştiriciler gibi belirli popülasyonlarda, yüksek bir BKİ, artan kas kütleleri ve ağırlıkları nedeniyle BKİ değerlerinin yüksek olması yanlış bir şekilde sağlık durumunu kötü olarak gösterebilmektedir (69, 70).

Çok zayıf- BKİ 16,5 kg/ m²'nin altında,
Zayıf- BKİ 18,5 kg/ m²'nin altında,
Normal kilolu- BKİ 18,5 kg/ m² ile 24,9 kg/ m² arasında,
Fazla kilolu – BKİ 25 kg/ m² ile 29,9 kg/ m² arasında,
Obezite – BKİ 30 / kg/ m²'den büyük,
Obezite sınıfı I –BKİ 30 kg/ m² ile 34,9 kg/ m² arasında,
Obezite sınıfı II – BKİ 35 kg/ m² ile 39,9 kg/ m² arasında,
Obezite sınıfı III – BKİ \geq 40 kg/ m²'ye eşit veya daha büyük BKİ (şiddetli veya aşırı obezite olarak da adlandırılır)

Asya ve Güney Asyada ise;

Fazla kilolu- BKİ- 23 kg/ m² ile 24,9 kg/ m² arasında

Obezite- BKİ- 25 kg/ m²'den büyük olarak tanımlanır.

2.2.1.2. Bel çevresi ölçümü

Bel çevresi, başlangıçta daha basit bir ölçü- ve BKİ'den potansiyel olarak daha iyi bir sağlık riski göstergesi olarak geliştirildi. Bel çevresi, en az BKİ kadar toplam vücut yağının bir göstergesidir ve aynı zamanda visseral yağın iyi antropometrik göstergelerinden biridir. Şu anda, bel çevresi ölçümü için optimal protokol üzerinde bir fikir birliği yoktur ve önde gelen sağlık otoriteleri tarafından önerilen bel çevresi protokollerinden herhangi biri için çok az bilimsel gerekçe sağlanmaktadır.

Bel çevresi değerinin yüksekliği obezite, tip 2 DM, lipid bozuklukları, kardiyovasküler hastalık, yaşam beklentisinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur. Güncel verilere göre, bel çevresi ölçüm protokolünün bel çevresi, tüm nedenlere bağlı mortalite ve KVH ile ilişkili mortalite, KVH ve Tip 2 DM arasındaki ilişki üzerinde önemli bir etkisi yoktur. En sık kullanılan iki protokol olan her iki iliak krest arası nokta ile, son kaburga ile iliak krest arasındaki orta nokta ölçümü ile elde edilen bel çevresi değerlerinde mutlak farklılıklar genellikle yetişkin erkekler için küçüktür, ancak kadınlar için çok daha büyük olabilmektedir. Bel çevresi ölçümü abdominal yağ dağılımını tespit etmek için son yıllarda tek başına kullanılmaktadır. Erkeklerde bel çevresinin 94 cm ve üstü, kadınlarda 80 cm ve üstü hafif şişmanlık;

erkeklerde 102 cm ve üstü, kadınlarda 88 cm ve üstü obezite olarak değerlendirilmektedir. Abdominal obezitenin sınıflandırılması ise bel çevresi protokolüne göre farklılık gösterebilir (71).

2.2.1.3. Beden şekil indeksi

Geliştirilen BKİ, yağlı veya yağsız kütle arasında ayırım yapamaz ve santral veya periferik yağlanmanın yerini ayırt edemez; bu nedenle, bel çevresi (BÇ) ve bel-kalça oranı (BKO), yağ dağılımı ile ilişkileri açısından santral obezitenin göstergeleri olarak önerilmiştir. BÇ'nin en büyük sınırlaması kişinin boyunu ve kilosunu dikkate almaması ve bu nedenle uzun veya kısa bireylerde obeziteyi olduğundan fazla veya az tahmin edebilmesidir. BKO'nun ölçümü tek başına BÇ'ne göre hiçbir avantaj sağlamaz ve rutin obezite değerlendirmesinin bir parçası olarak önerilmez, bu nedenle klinisyenler nadiren kullanır. Bir meta-analiz çalışmasında; BÇ, BKO ve BKİ'nin hipertansiyon ile eşit derecelerde ilişkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur (72). Son on yılda, geleneksel antropometrik indekslere alternatif olarak geleneksel ölçüleri (boy, kilo ve BÇ) birleştiren iki yeni antropometrik indeks önerilmiştir (73).

2012 yılında, $BÇ \text{ (cm)} / (BKİ^{2/3} \times \text{Boy (cm)}^{1/2})$ olarak tanımlanan bir Beden Şekli İndeksi (BŞİ), BKİ tarafından kolayca tanımlanamayan patolojilerin riskini tahmin etmek amacıyla önerildi (72).

BÇ, BKİ ve BŞİ; Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi IV (NHANES IV, ABD'de çok ırklı bir popülasyonu yansıtır) Amerikan popülasyonunda mortaliteyi BÇ ve BKİ'den daha iyi tahmin edebilmiştir. Son çalışmalar ayrıca BŞİ'nin tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (74). Avrupa'da büyük bir çalışmada; BŞİ ve BKİ kombinasyonunun, BŞİ veya BÇ gibi vücut kompozisyonu için tek bir ölçümün herhangi birinden daha iyi KVH olay riskini tahmin edebileceğini bildirdi (75). BKİ veya BÇ çalışmalardaki bulgular göz önüne alındığında, BŞİ'nin tüm nedenlere bağlı veya kardiyovasküler mortalite ile pozitif doğrusal bir ilişki göstermesi, BKİ ve BÇ'nin ise J-şekilli ilişkiler göstermesi önemlidir. Diyabetli hastalarda BŞİ'nin mortalite veya kardiyovasküler olaylarla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

2.2.1.4. Obezite ve immün sistem

Bağışıklık sistemi hücreleri ve adipositler; hem işlevsel olarak sitokin, kemokin ve adipokin gibi araçlar üretebilme yönüyle, hem de yapısal benzerlik nedeniyle obezitenin bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir (76).

Aşırı yağ dokusu, hem lokal olarak yağ dokusunun kendisinde hücre nekrozu ve işlev bozukluğuna neden olan, hem de sistemik düzeyde vücudun bağışıklık tepkisini değiştiren sonuçlarla birlikte, "düşük dereceli enflamasyon (low grade inflammation)" olarak da bilinen bir kronik enflamasyon durumuna evrilebilmektedir (77).

Obezitede, visseral yağ dokusu; tümör nekroz faktörü α (TNF α) ve interlökin (IL) 6 ve 1 β gibi, enfeksiyöz bir uyarın sırasında bağışıklık hücrelerinin tepkisini zayıflatabilecek fazla miktarda sitokin üretir (77, 78).

Ek olarak, aşırı kilolu olma durumunda, bağışıklık dengesinin bozulmasına katkıda bulunabilecek bir hiperleptinemi durumu da gözlenir. Gerçekten de doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin (innate immune cell) çoğu leptin reseptörünü eksprese eder. Örneğin monosit serisi, leptine yanıt olarak daha fazla miktarda IL-6, IL-12 ve TNF α üretirken, leptin ile etkileşime giren polimorfonükleer nötrofiller, etkileşime girmeyenlere kıyasla iki kat daha fazla reaktif oksijen türü (ROS) üretir (79, 80).

Adaptif bağışıklık sistemi de leptin uyarımından etkilenir, çünkü leptin enjeksiyonuna yanıt olarak ob/ob farelerinin vahşi tip farelere göre daha az kemik iliği hücrelerine sahip olduğu bir çalışmada gösterildiği gibi hem lenfopozezi hem de miyelopozezi düzenler (81). Özellikle pre-B ve immatur B hücreleri sırasıyla %21 ve %12 oranında azalırken, miyeloid hücreler üzerinde küçük bir etki olmuştur. Leptin ayrıca CD4 ve CD8 T hücrelerinin aktivatörlerini uyararak da rol oynar (82). Daha yakın zamanlarda, De Rosa ve arkadaşları tarafından T reg (t hücre regülatuar) proliferasyonu ve işlevi üzerinde bir etki gözlemlendi. T reg hücrelerinin leptin yokluğunda proliferasyonlarının artırabildiğini göstermekle beraber leptin direncinin immünosupresif bir fenotipe yol açtığı bulundu. Fazla kilolu olma durumunda leptine dirençli bir durum gelişebilir. Bu nedenle bağışıklık sistemindeki düzenleyici rolü

azalır, böylece obezitesi olan hasta enfeksiyonlara karşı yetersiz bağışıklık cevap sergiler.

Obezite ayrıca hiperinsülinemi ve insülin direnci ile karakterize olmakla beraber, monositlerin de insülin reseptörünü eksprese etmelerine bağlı olarak aktivitelerini nasıl etkilediği açık değildir (83). T hücreleri, bazal koşullar altında insülin reseptörünü eksprese etmezler, ancak aktive olduklarında, bu reseptörü yukarı regüle ederek insülin duyarlılığı gösterirler (84). Ama hiperinsülineminin ve insülin direncinin immün yanıtı nasıl etkilediği henüz net değildir.

Yıllar boyunca, obeziteye özgü aşırı glikoz ve yağ asitlerinin bağışıklık dengesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Birkaç bağışıklık hücresi, hücre metabolizma için gerekli olan glikozun hücre içine alınmasından sorumlu olan GLUT1 ve GLUT3 gibi yüzey glikoz taşıyıcılarını (GLUT'ler) eksprese eder. Bu enerji kaynağına aşırı maruz kalma, ROS sentezinde ve lipid peroksidasyonunda artışa neden olur (85).

Yağ asitlerinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi, lipopolisakkarit (LPS) ile benzerlikleri referans alınarak incelenmiştir; bu nedenle, T hücreleri üzerinde bulunan Toll benzeri reseptörleri uyarma yeteneği araştırılmıştır (86). Ama fikir birliği olmamakla beraber, bağışıklık tepkisini düzenlemede yağ asitlerinin rolünü anlamada daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yukarıdakiler göz önüne alındığında, aşırı yağ dokusu hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminde bozukluklarla birlikte, dengede olan adiposit ve bağışıklık hücrelerinin oluşturduğu sistemin çalışmasını kötü yönde etkiler (87).

Doğuştan gelen bağışıklıkla ilgili olarak, obezite nötrofil fonksiyonunda değişiklik, artmış proinflamatuvar M1 makrofaj aktivitesi, anormal doğal öldürücü (NK) hücre fenotipleri ve dendritik hücrelerin artan inflamatuvar yanıtı eşlik etmekle beraber düşük dereceli kronik sistemik mekanizmada (low grade chronic systemic mechanism) görüldüğü gibi (88); genel olarak değiştirilmiş bir ilk savunma hattı, artan inflamatuvar yanıt ve anormal T hücresi yanıtı ile sonuçlanır. Aşırı kilolularda, adipoz dokudaki makrofajların sayısı hem yerleşik makrofajların lokal

proliferasyonu hem de periferel monositlerin toplanmasıyla artar. Ayrıca, obezitesi olan deneklerdeki işlevsiz adipositler, M2 makrofajlarına rağmen M1 makrofajlarının aktivasyonunu destekleyen proinflamatuvar sitokinler üretir. Obezitede sıklıkla karşılaşılan hiperglisemi, makrofajların proinflamatuvar kutuplaşmasını da destekliyor gibi görünmektedir.

Metabolik olarak sağlıklı veya sağlıklı obez bireyler arasındaki bağışıklık tepkisindeki farklılıklar, enfeksiyona karşı farklı bir duyarlılığa veya farklı şiddet derecelerinde prognoza yol açabilir; ancak literatürde bu konuda iki popülasyonu karşılaştıran yeterli epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM Bilimsel Komite, Etik Kurul ve SBÜ tez konusu onamı aldıktan sonra “gözlemsel prospektif kohort çalışma” kurgusu ile başlandı.

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Covid 19 Kliniğine kabul edilen ve Covid 19 PCR pozitifliği ile tanısı doğrulanan veya hastanede testler sırasında Covid 19 tanısı PCR test pozitifliği ile konan 10 Ocak 2022-10 Nisan 2022 tarihleri arasında servise yatan 300 Covid-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar yatış yapıldığı günden itibaren hastanede tedavilerine müdahale edilmeden yoğun bakım ünitesine kabul edilene dek, ölüm veya taburcu olana kadar takip edildi.

Yaş, cinsiyet, BKİ, bel çevresi, BŞİ değerleri, tanı esnasındaki şikayetleri (ateş, halsizlik, diyare, öksürük, nefes darlığı, balgam, miyalji, baş ağrısı, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, anosmi, tat kaybı, bulantı-kusma, boğaz ağrısı) semptom başlangıcından itibaren geçen süre kaydedildi. Sigara (sigara kullanan, hiç sigara kullanmamış olan ve son 6 aydır sigara kullanmayanlarda sigarayı bırakmış olarak değerlendirildi), alkol kullanım öyküsü, ek hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kalpte ritim bozukluğu, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), astım, sarkoidoz, aktif malignite, hipotiroidi, edinsel immün yetmezlik sendromu (AİDS), kronik karaciğer hastalığı) kaydedildi. Tedavi verileri: kullanılan ilaçlar (immünsupresif ajanlar, ace-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptörü blokerler, statin, anti hipertansif tedavi, klopidogrel, asetil salisilik asit, warfarin, yeni kuşak oral anti koagülan (YOAK), levotiroksin, betabloker, non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİD), diyabet tedavisi, Covid-19 kliniğinde yatış döneminde steroid ve pulse

steroid kaydedildi. Covid-19 kliniği seyrinde kötüleşme nedeni kaydedildi. Covid-19 kliniğinde gelişen enfeksiyonlar kaydedildi. Hastaların ilk, 3-5 ve son güne ait laboratuvar verileri (beyaz hücre sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), troponin TSH, laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin, D-Dimer, C- reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ilk görüntüleme bulguları (göğüs röntgeni ve/veya bilgisayarlı göğüs tomografisi, hastanede yatış sırasında oksijen ihtiyacı , FiO2 değerleri, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), entübasyon, yatış yapıldığı günden yoğun bakım ünitesine kabule dek süre, ölüm veya taburcu olana kadar geçen süreler hastalardan alınan anamnez, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve klinik dosyaları incelenerek kaydedildi. Hastaların yatışlarında 1. günde kilo, boy ve bel çevresi ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ) ve beden şekil indeksi (BŞİ) hesaplandı.

Boy, kilo, bel çevresi dahil tüm vücut ölçümleri, standart prosedürler izlenerek eğitimli sağlık personeli tarafından yapıldı. Hastaların boyları ayakta, ayakkabı ve ağır bir dış giyim olmadan dijital bir stadyometre ile ölçüldü. Beden kitle indeksi (kg / m^2), vücut ağırlığının boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi. Hastalar BKİ'lerine göre $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$ obez olmayan grup, $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 'ye obez grup olarak kategorize edildi. Bel çevresi (cm) esnek olmayan bir mezura yardımı ile normal bir nefes verme sonunda, alt kaburga sınırı ile iliak kemiğin en üst sınırı arasındaki en dar seviyede, ayakta durma pozisyonunda ve ağır dış giyim olmadan ölçüldü.

Beden şekli indeksi(BŞİ); bel çevresi / $(\text{BKİ} \text{ kg}/\text{m}^2)^{2/3} \times \text{boy (cm)}^{1/2}$ olarak hesaplandı. BŞİ z skoru = $(\text{BŞİ} - \text{BŞİ}(\text{ortalama})) / \text{BŞİ}(\text{standart sapma})$ formülü ile hesaplandı. Bu formüldeki BŞİ ortalama ve BŞİ standart sapma değerleri için , yaş ve cinsiyet için daha önceden belirlenmiş olan diyagramlar kullanıldı.

Hastalar BŞİ değerlerine göre, BŞİ beşli sistem grubu 1-3 arası olanlar obez olmayan grup olarak kabul edildi, BŞİ 4, 5 skoru olanlar obez olan grup olarak kabul edildi. Tedavi başarısızlığı kriterlerinden; servisten YBÜ'ye gidiş, YBÜ'de entübasyon ve exitus olan olgular; tedavi başarısızlığı Grup 1 olarak seçildi. Bu durumların meydana gelmediği olgular; tedavi başarısızlığı Grup 2 olarak seçildi.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü,
2. Covid-19 PCR pozitif ile servise yatırılan
3. Hastanede testler sırasında Covid-19 tanısı PCR test pozitifliği ile konan ve Covid-19 servisine yatırılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.2 Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- 1) Covid 19 PCR negatif hastalar
- 2) 18 yaş altı hastalar
- 3) Gebe hastalar
- 4) İleri akciğer kanser
- 5) Hematolojik kanser
- 6) İnterstisyel akciğer hastalığı
- 7) Yaygın sekel tüberküloz/parankimal akciğer hastalığı olanlar
- 8) Genel durumu ek hastalıkları nedeniyle son dönem olan hastalar (kas hastaları/yatağa bağımlı hastalar)

3.3 Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Birincil sonlanım noktası: BŞİ ile hastane prognozunun kötü olması (servisten yoğun bakıma naklinin gerekmesi veya serviste entübe olması veya ölüm) arasındaki korelasyonu göstermek.

İkincil sonlanım noktası: Covid-19 kliniğinde yatış günü üzerinde BŞİ'nin BKİ'ye üstünlüğünü göstermek.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 22 ile analiz edildi. Çalışma grupları BŞİ ye önce ikili gruplanarak obez olarak tanımlanan ve tanımlanmayan Covid-19 hastalarının hastaneye ilk kabul yerlerindeki takip süreçlerinde Covid-19 tedavi yanıtları

takibinde yoğun bakıma gidişleri, yoğun bakımda (YB) entübasyon ihtiyaçları veya ölümleri ikili Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. Grupların yaş, BKİ, BŞİ ve bel çevreleri düzgün dağılıyorsa Student T Testi ile karşılaştırılan veriler ortalama (Standart Sapma) ile gösterildi. Sürekli sayılar düzgün dağılmıyorsa Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak ortanca (çeyrekler arası oran %25-%75) olarak gösterildi. Dağılımın düzgün olup olmadığının testi için Shapiro Testi kullanıldı. Birincil sonlanım tedavi başarısızlık olarak servisten YB ünitesine gidiş veya YB de entübasyon veya ölüm gelişen ve gelişmeyenlerde BŞİ ve BKİ için eşik değeri ROC Analizi testi kullanılarak hesaplandı. Bulunan eşik değerinin özgüllük, duyarlılık, negatif ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı. Tedavi başarısızlığı olarak tanımlananlar (servisten YBÜ ye gidiş, YBÜ de entübasyon ve ölüm) için bu sonucun oluşmasında BŞİ sayısal değeri ve beşli skorlamadaki değerleri önce univariate (tekli) lojistik regresyon analizi yapıldı. Daha sonra sonucu etkileyeceği düşünülen ek hastalıkları, Covid-19 kliniğine yatış ve 3. veya 5. gün, ferritin, LDH, CRP, Pulse saturasyon/FiO2 oranı, eşlik eden nozokomiyal enfeksiyon olup olması BŞİ modele eklenerek çoklu regresyon Analizi yapılarak risk faktörlerinde BŞİ'in etkisi araştırıldı. Aynı analiz Modelden BŞİ çıkarılıp BKİ eklenerek yapılan Odds risk etkileri tanımlandı. P değeri <0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Genel Özellikler		N (%)
Yaş (ort-ss)		(64 -15)
Cinsiyet	Kadın	118 (39)
	Erkek	182 (61)
Sigara	Hiç sigara kullanmamış	135 (45)
	Daha önceden Sigara kullanıp bırakmış	123 (41)
	Aktif sigara kullanıcısı	41 (14)
Ek Hastalık	Ek Hastalık var	228 (76)
	Hipertansiyon	148 (49)
	Diyabet	80 (27)
	Hiperlipidemi	29 (10)
	KAH	58 (19)
	Ritim Bozukluğu	24 (8)
	KKY	26 (8)
	KOAH	75 (25)
	Astım	30 (10)
	Sarkoidoz	2 (1)
	Hipotiroidi	23 (8)
	Kronik Karaciğer Hastalığı	2 (1)
Sürekli Kullanılan Tedavi	Anti Hipertansif	80 (27)
	Asetil Salisilik Asit	76 (25)
	Antidiyabetik	75 (25)
	ACE İnhibitörü	59 (20)
	ARB	52 (17)
	Beta Bloker	57 (19)
	Statin	41 (14)
	Levotiroksin	25 (8)
	Klopidogrel	21 (7)
	YOAK	21 (7)
Warfarin	4 (2)	
Aşı	Aşı Olmamış	89 (30)
	1. Doz Aşı	211 (70)
	2. Doz Aşı	202 (67)
	3. Doz Aşı	122 (41)
Geçirilmiş Covid Öyküsü		16 (5)

N (%): Hasta sayısı(hasta yüzdesi). Ort: ortalama. Ss: standart sapma. ACE: Anjiotensin konverting enzim. ARB: Anjiotensin reseptör blokleri. KAH: Koroner arter hastalığı. KKY: Konjestif Kalp yetmezliği. KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı. YOAK: yeni nesil oral antikoagulan.

Çalışmamıza 118 (%39) kadın, 182 (%61) erkek olmak üzere 300 hasta dahil

edildi. Hastaların yaş ortalaması 64(+15) tü. 41 (%14) hasta aktif sigara kullanıcısıydı, 123 (%41) hastada daha önceden sigara kullanma öyküsü vardı ve 135 (%45) hasta hiç sigara kullanmamıştı. 72 (%24) hastanın ek hastalığı yoktu. 148 (%49) hastada hipertansiyon, 80 (%27) hastada diyabet, 75 (%25) hastada KOAH, 58 (%19) hastada koroner arter hastalığı, 30 (%10) hastada astım, 29 (%10) hastada hiperlipidemi, 26 (%9) hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY), 24 (%8) hastada kalpte ritim bozukluğu, 23 (%8) hastada hipotroidi, 2 (%1) hastada kronik karaciğer hastalığı ve 2 (%1) hastada sarkoidoz mevcuttu. Sürekli kullanılan ilaçlar (kronik hastalık nedeniyle kullanılan); 80 (%27) hasta antihipertansif, 76 (%25) hasta asetil salisilik asit, 75 (%25) hasta antidiyabetik, 59 (%20) hasta ACE inhibitörü, 52 (%17) hasta ARB, 57 (%19) hasta beta bloker, 41 (%14) hasta statin, 25 (%8,3) hasta levotroksin, 21 (%7) hasta klopidogrel, 21 (%7) hasta yeni nesil oral antikoagülan (YOAK) ve 4 (%2) hasta warfarin almaktaydı. 211 (%70) hasta 1 doz aşı, 202 (%67) hasta 2 doz aşı, 122 (%41) hasta 3 doz aşı olmuşken, 89 (%30) hasta aşı olmamıştı. 16 (%5,3) hastada geçirilmiş Covid-19 öyküsü vardı (Tablo 1).

Tablo 2. Antropometrik ölçümler, BŞİ Skoru, BŞİ Z skoru, Beşte bir skorlama ve tedavi yanıtları

Özellik		
Antropometrik Ölçümler (Ortalama - standart sapma)	Kilo (kg)	(78,9 -17,3)
	Boy (cm)	(165 -9)
	BKİ (kg/m ²)	(29,1 -6,5)
	BÇ (cm)	(100 -15)
	BŞİ Skoru (medyan Min- Max)	0,0833 (0,0790-0,879)
	BŞİ Z Skoru (medyan Min- Max)	-0,1595 (-1,0344 - 0,9383)
	BKİ <30 (kg/m ²)	N:180 (%60)
	BKİ ≥30 (kg/m ²)	N:120 (%40)
Beşte Bir Skorlama	BŞİ 1 (Mortalite çok düşük)	N:89 (%30)
	BŞİ 2 (Mortalite düşük)	N:42 (%14)
	BŞİ 3 (Mortalite orta risk)	N:49 (%16)
	BŞİ 4 (Mortalite yüksek)	N:41 (%14)
	BŞİ 5 (Mortalite çok yüksek)	N:79 (%26)
BŞİ Skor 2	BŞİ 1-3 Mortalite Düşük	N:180 (%60)
	BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek	N:120 (%40)
Tedavi Başarısızlığı	Tedaviye olumlu yanıt	N:216 (%72)
	Tedaviye olumsuz yanıt	N:84 (%28)

N (%): hasta sayısı (yüzdesi), ort: ortalama, SS: standart sapma, BÇ: Bel çevresi, BŞİ: Beden şekil indeksi, BKİ: Beden kitle indeksi

Tablo 2’de Antropometrik ölçümler ortalaması kilo, boy, BKİ, BÇ, BŞİ Skoru, BŞİ Z Skoru ortalaması ile BKİ 30’un altı ve BKİ 30 ve üstü hasta sayıları, Beşte Bir Skorlama, BŞİ Skor 2 ve Tedavi Başarısızlığı gruplarına dair hasta sayıları gösterilmektedir.

Beşte bir skorlama 5 gruba ayrıldı:

1. Mortalite çok düşük grup (BŞİ Z skoru < -0.868 olan hastalar).
2. Mortalite düşük grup (BŞİ Z skoru -0.868 ve -0.272 arası olan hastalar).
3. Mortalite orta risk grup (BŞİ Z skoru -0.272 ve $+0.229$ arası olan hastalar).
4. Mortalite yüksek grup (BŞİ Z skoru $+0.229$ ve $+0.798$ arası olan hastalar)
5. Mortalite çok yüksek grup (BŞİ Z skoru $> +0.798$ olan hastalar).

Artan oksijen ihtiyacı, ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu), yoğun bakım servisine nakil, entübasyon ve exitus tedaviye olumsuz yanıt olarak kabul edilirken bunun dışındaki olgular tedaviye olumlu yanıt olarak kabul edildi.

Mortalite çok düşük grupta 8 (%30) hasta, mortalite düşük grupta 42 (%14) hasta, mortalite orta risk grupta 49 (%16) hasta, mortalite yüksek grupta 41 (%14) hasta, mortalite çok yüksek grupta 79 (%26) hasta bulunuyordu. $BKİ < 30$ olan 180 (%60) hasta $BKİ \geq 30$ olan 120 (%40) hasta bulunuyordu. Tedaviye olumlu yanıt alınan 216 (%72) hasta varken tedaviye olumsuz yanıt alınan 84 (%28) hasta bulunuyordu.

Tablo 2’de antropometrik ölçümler, BŞİ Z Skoru, BŞİ Skoru ortalaması, Beşte bir skorlama hasta sayıları, $BKİ < 30$ olan hasta sayısı, $BKİ \geq 30$ olan hasta sayısı ve tedaviye olumlu ya da olumsuz yanıt açısından hasta sayıları gösterilmiştir.

Tablo 3. Semptomlar, Covid-19 kliniğine yatış esnasındaki vital bulgular, radyolojik bulgular ve yatış esnasında uygulanan tedaviler

Semptomlar		Semptomu olmayan	N:21 (%7)
		Halsizlik	N:197 (%66)
		Öksürük	N:172 (%57)
		Nefes Darlığı	N:165 (%55)
		Ateş	N:103 (%34)
		Miyalji	N:87 (%29)
		Baş Ağrısı	N:77 (%26)
		Bulantı- Kusma	N:61 (%20)
		Balgam	N:60 (%20)
		Anosmi	N:56 (%19)
		Tat kaybı	N:51 (%17)
		Boğaz Ağrısı	N:29 (%10)
		Burun Akıntısı	N:27 (%9)
		Burun Tıkanıklığı	N:26 (%9)
	Diyare	N:23 (%8)	
Covid-19 kliniğine Yatış Vital Bulguları (ortalama değerler) ORT-SS		Ateş (°C)	37 (36-37)
		Nabız (atım/dk)	88 (15)
		Nabız/TA sistol (atım/dk)/mmHg	0,74 (0,16)
		Sistol TA (mmHg)	122 (16)
		Diastol TA (mmHg)	72 (10)
		Solunum Sayısı (sayı/dk)	21(5)
		Saturasyon (%)	95 (3)
		Fi O2	0,32 (0,13)
	Sat O2 / Fi O2 (medyan Min-Max)	303 (237-447)	
Radyoloji	PA AC Grafisi	İnfiltrasyon yok	N:40 (%13)
		Unilateral İnfiltrasyon	N:18 (%6)
		Bilateral İnfiltrasyon	N:241 (%80)
	Toraks BT	Buzlu Cam yok	N:17 (%10)
Unilateral buzlu cam		N:6 (%4)	
Bilateral buzlu cam		N:144 (%86)	
Yatış Tedavisi		Steroid	N:277 (%92)
		Pulse steroid	N:113 (%38)
		Nazal Kanül	N:230 (%77)
		NİMV	N:26 (%9)
		İMV	N:1 (%1)

N

(%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), ORT: Ortalama, SS: Standart sapma, PA AC Grafisi: Postero-Anterior Akciğer Grafisi, İmv: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NİMV: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Semptomlar açısından bakıldığında; halsizlik 197 (%66) hastada, öksürük 172 (%57) hastada, nefes darlığı 165 (%55) hastada, ateş 103 (%34) hastada, miyalji 87 (%29) hastada, baş ağrısı 77 (%26) hastada, bulantı- kusma 61 (%20) hastada,

balgam 60 (%20) hastada, anosmi 56 (%19) hastada, tat kaybı 51 (%17) hastada, boğaz ağrısı 29 (%10) hastada, burun akıntısı 27 (%9) hastada, burun tıkanıklığı 26 (%9) hastada ve diyare 23 (%8) hastada görüldü. Semptomu olmayan 21 (%7) hasta vardı.

Hastaların Covid-19 kliniğine yatışında ilk günde alınan vital bulgular ortalama değerler olarak gösterilmiştir.

Radyolojik bulgular arasında; PA AC grafide infiltrasyonu olmayan 40 (%13) hasta bulunuyorken, unilateral İnfiltrasyon 18 (%6) hastada ve bilateral İnfiltrasyon 241 (%80) hastada bulundu. BT’de ise buzlu cam görüntüsü olmayan 17 (%10) hasta bulunuyorken, unilateral buzlu cam 6 (%4) hastada ve bilateral buzlu cam 144 (%86) hastada bulundu.

Yatış tedavisi olarak; steroid 277 (%92) hastaya, pulse steroid 113 (%38) hastaya, nazal kanül 230 (%77) hastaya, NİMV 26 (%9) hastaya ve İMV 1 (%1) hastaya uygulandı.

Tablo 4. Kötü prognostik kriterlerin dağılımı.

Prognostik Kriter N (%)	
PTE	18 (6)
Mortalite	3 (1)
Entübasyon	2 (1)
O2 İhtiyacında artma	84 (28)
ARDS	248 (83)
Yoğun bakıma nakil	61 (20)
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı	6 (2)
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 5	208 (69)
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 7	129 (43)
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 10	47 (16)

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), ARDS: akut respiratuvar distress sendromu, PTE: Pulmoner tromboemboli.

Kötü Prognostik Kriterler olarak belirlenen bulgulardan; ARDS 248 (%83)

hastada, O₂ ihtiyacında artma 84 (%28) hastada, yoğun bakıma nakil 61 (%20) hastada, PTE 18 (%6) hastada, mortalite 3 (%1) hastada ve entübasyon uygulanması 2 (%1) hastada izlendi. Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı açısından bakıldığında; Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı 5 günden fazla olan 208 (%69) hasta, Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı 7 günden fazla olan 129 (%43) hasta, Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı 10 günden fazla olan 47 (%16) hasta oldu.

Tablo 5. Günlere göre kan değerleri

Kan Değerleri			
	1. Gün	3-5 Gün	Son Gün
WBC (hücre/ml) Medyan (Min-Max)	7125 (4990-10265)	8940 (6430-12300)	9700 (7680-12890)
Lenfosit (hücre/ml) Medyan (Min-Max)	820 (560-1300)	810 (540-1330)	1120 (690-1720)
Hemoglobin (g/dl) ort(ss)	12,3 (2,1)	12,1 (1,9)	12,3 (2)
Platelet (hücre/ml) (Medyan (Min-Max)	226000 (161000-300000)	266000 (192000-349000)	293000 (212000-382000)
Kreatin (mg/dl) Medyan (Min-Max)	0,86 (0,68-1,16)	0,81 (0,67-1,04)	0,79 (0,64-0,95)
AST (U/L) ort(ss)	25 (17,37)	22 (15,33)	20 (13-30)
ALT (U/L) ort(ss)	22 (14,35)	25 (15-42)	28 (17-48)
LDH (U/L) Medyan (Min-Max)	256 (206-342)	250 (210-329)	234 (192-303)
CRP (mg/dl) Medyan (Min-Max)	59 (26-132)	27 (10-59)	9 (3-34)
D-Dimer (mg/L) Medyan (Min-Max)	0,78 (0,44-1,42)	0,66 (0,37-1,25)	0,68 (0,36-1,18)
Ferritin (ng/ml) Medyan (Min-Max)	375 (210-701)	411 (185-869)	358 (162-652)
Prokalsitonin (ng/ml) Medyan (Min-Max)	0,087 (0,051-0,165)	0,055 (0,031-0,113)	0,045 (0,024-0,081)
Troponin THS (ng/ml) (Medyan (Min-Max)	0,000 (0,000- 0,000)	0,010 (0,010-0,020)	

Ort (ss): ortalama (standart sapma), Troponin THS: Troponin T High Sensitive

Kan Değerleri olarak ortalama değerler; WBC (hücre/ml) (1. gün: 7125), (3-5. gün: 8940), (son gün: 9700), Lenfosit (hücre/ml) (1. gün: 820), (3-5. gün: 810), (son gün: 1120), Hemoglobin (g/dl) (1. gün: 12,3), (3-5. gün: 12,1), (son gün: 12,3), Platelet (hücre/ml) (1. gün: 226000), (3-5. gün: 266000), (son gün: 293000), Kreatin (mg/dl) (1. gün: 0,86), (3-5. gün: 0,81), (son gün: 0,79), AST (U/L) (1. gün: 25), (3-5. gün: 22), (son gün: 20), ALT (U/L) (1. gün: 22), (3-5. gün: 25), (son gün: 28), LDH (U/L) (1. gün: 256), (3-5. gün: 250), (son gün: 234), CRP (mg/dl) (1. gün: 59), (3-5.gün: 27), (son gün: 9), D-Dimer (mg/L) (1. gün: 0,78), (3-5. gün: 0,66), (son gün: 0,68), Ferritin (ng/ml) (1. gün: 375), (3-5. gün: 411), (son gün: 358), Prokalsitonin (ng/ml) (1. gün: 0,087), (3-5. gün: 0,055), (son gün 0,045), Troponin

THS (ng/ml) (1. Gün: 0,000), (3-5. gün: 0,010) olarak bulundu.

Tablo 6. BŞİ grupları arasında demografik dağılım.

Değişkenler		BŞİ Skor 2		
		BŞİ (BŞİ Skor 1-3) Mortalite Düşük N(%)	BŞİ (BŞİ skor 4, 5) Mortalite Yüksek N(%)	P değeri
Yaş	Yaş <65	76 (42)	53 (44)	0,74
	Yaş ≥65	104 (58)	67 (56)	0,74
Cinsiyet	Kadın	69 (38)	49 (41)	0,66
	Erkek	111 (62)	71 (59)	0,66
Sigara	Sigara içmemiş	85 (47)	50 (42)	0,34
	Önceden sigara kullanmış	68 (38)	55 (46)	0,17
	Aktif sigara kullanıcısı	26 (14)	15 (12)	0,63
Ek Hastalık	Ek hastalık yok	44 (24)	28 (23)	0,83
	Hipertansiyon	96 (53)	52 (43)	0,9
	Diyabet	49 (27)	31 (26)	0,79
	Hiperlipidemi	16 (9)	13 (10)	0,58
	KAH	35 (19)	23 (19)	0,95
	Kalp ritim bozukluğu	13 (7)	11 (9)	0,54
	KKY	16 (9)	10 (8)	0,87
	KOAH	40 (22)	35 (29)	0,17
	Astım	16 (9)	14 (11)	0,43
	Sarkoidoz	1 (1)	1 (1)	0,77
	Hipotiroidi	15 (8)	8 (6)	0,6
	Kronik karaciğer hastalığı	0 (0)	2 (2)	0,82
Tedavi Başarısızlığı	Tedaviye olumlu yanıt	125 (69)	91 (76)	0,23
	Tedaviye olumsuz yanıt	55 (31)	29(24)	0,23
Aşı	Aşı Olmamış	55 (30)	34 (28)	0,68
	1 doz Aşı	125 (69)	86 (72)	0,68
	2 doz Aşı	119 (66)	83 (69)	0,58
	3 doz Aşı	68 (38)	54 (45)	0,21
Geçirilmiş Covid Öyküsü		11 (6)	5 (4)	0,46

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), BŞİ: Beden şekil indeksi, KOAH: Kronik obstruktif kalp hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı.

Mortalite çok düşük grup (BŞİ Skor 1, BŞİ Z skoru <-0.868), mortalite düşük grup (BŞİ Skor 2, BŞİ Z skoru -0.868 ve -0.272 arası) ve mortalite orta risk grubundaki (BŞİ Skor 3, BŞİ Z skoru -0.272 ve +0.229 arası) hastalar BŞİ skor 1-3 olarak belirlenirken, mortalite yüksek grup (BŞİ Skor 4, BŞİ Z skoru +0.229 ve +0.798 arası) ve mortalite çok yüksek grubundaki (BŞİ Skor 5, BŞİ Z skoru > +0.798) hastalar BŞİ skor 4, 5 olarak belirlendi.

65 yaş altı BŞİ skor 1-3'te 76 (%42) hasta, BŞİ skor 4, 5'te 53 (%44) hasta,

65 yaş üstü BŞİ skor 1-3'te 104 (%58) hasta, BŞİ skor 4, 5'te 67 (%56) hasta bulunmaktaydı. BŞİ skor 1-3'te 69 (%38) kadın, BŞİ skor 4, 5'te 49 (%41) kadın bulunuyordu. BŞİ skor 1-3'te 111 (%62) erkek, BŞİ skor 4, 5'te 71 (%59) erkek bulunuyordu. BŞİ skor 1-3 ve BŞİ skor 4, 5 arasında sigara kullanımı, ek hastalık, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, KAH, ritim bozukluğu, KKY, KOAH, astım, sarkoidoz, hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı, tedaviye olumlu yanıt, tedaviye olumsuz yanıt, aşı olmamış olmak, 1 doz aşı olmak, 2 doz aşı olmak ve 3 doz aşı olmak açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 7. BŞİ gruplarının semptom ve yatış tedavisi açısından karşılaştırılması

Değişkenler		BŞİ Skor 2		P değeri
		BŞİ 1-3 Mortalite Düşük N (%)	BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek N (%)	
Semptomlar	Semptomu olmayan	11 (6)	10 (8)	0,45
	Halsizlik	118 (66)	79 (66)	0,96
	Öksürük	98 (54)	74 (62)	0,22
	Nefes Darlığı	93 (52)	72 (60)	0,16
	Ateş	66 (37)	37 (31)	0,3
	Miyalji	54 (30)	33 (27)	0,64
	Baş Ağrısı	51 (28)	26 (22)	0,2
	Bulantı- Kusma	42 (23)	19 (16)	0,11
	Balgam	29 (16)	31 (26)	0,039
	Anosmi	28 (16)	28 (23)	0,09
	Tat kaybı	30 (17)	21 (17)	0,85
	Boğaz Ağrısı	22 (12)	7 (6)	0,067
	Burun Akıntısı	19 (10)	8 (6)	0,25
	Burun Tıkanıklığı	11 (6)	15 (12)	0,054
	Diyare	14 (8)	9 (7)	0,93
Yatış Tedavisi	Nazal Kanül	140 (78)	90 (75)	0,58
	NİMV	7 (4)	19 (16)	<0,001
	İMV	0 (0)	1 (1)	0,22

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), BŞİ: Beden şekil indeksi, İMV: invaziv mekanik ventilasyon, NİMV: Non invaziv mekanik ventilasyon.

Semptomu olmayan; BŞİ skor 1-3 grubunda 11 (%6) hasta, BŞİ skor 4, 5 grubunda 10 (%8) hasta bulundu. Halsizlik; BŞİ skor 1-3 grubunda 118 (%66) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 79 (%66) hastada bulundu. Öksürük; BŞİ skor 1-3 grubunda 98 (%54) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 74 (%62) hastada bulundu.

Nefes Darlığı; BŞİ skor 1-3 grubunda 93 (%52) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 72 (%60) hastada bulundu. Ateş; BŞİ skor 1-3 grubunda 66 (%37) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 37 (%31) hastada bulundu. Miyalji; BŞİ skor 1-3 grubunda 54 (%30) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 33 (%27) hastada bulundu. Baş Ağrısı; BŞİ skor 1-3 grubunda 51 (%28) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 26 (%22) hastada bulundu. Bulantı-kusma; BŞİ skor 1-3 grubunda 42 (%23) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 19 (%16) hastada bulundu. Balgam; BŞİ skor 1-3 grubunda 29 (%16) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 31 (%26) hastada bulundu. Anosmi; BŞİ skor 1-3 grubunda 28 (%16) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 28 (%23) hastada bulundu. Tat kaybı; BŞİ skor 1-3 grubunda 30 (%17) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda (%17) hastada bulundu. Boğaz Ağrısı; BŞİ skor 1-3 grubunda 22 (%12) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 7 (%6) hastada bulundu. Burun akıntısı; BŞİ skor 1-3 grubunda 19 (%10) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 8 (%6) hastada bulundu. Burun tıkanıklığı; BŞİ skor 1-3 grubunda 11 (%6) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 15 (%12) hastada bulundu. Diyare; BŞİ skor 1-3 grubunda 14 (%8) hastada, BŞİ skor 4, 5 grubunda 9 (%7) hastada bulundu. Nazal kanül; BŞİ skor 1-3 grubunda 140 (%78) hastaya, BŞİ skor 4, 5 grubunda 90 (%75) hastaya uygulandı. İMV; BŞİ skor 1-3 grubunda hiçbir hastaya uygulanmadı, BŞİ skor 4, 5 grubunda 1 (%1) hastaya uygulandı. NİMV; BŞİ skor 1-3 grubunda 7 (%4) hastaya, BŞİ skor 4, 5 grubunda 19 (%16) hastaya uygulandı.

Balgam semptomu açısından BŞİ gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). BŞİ skor 4,5 'de daha fazla balgam semptomu görüldü. Diğer semptomlar açısından BŞİ Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

BŞİ Grupları (BŞİ skor 1-3 ile BŞİ skor 4, 5) arası Nazal kanül ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanması açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

BŞİ grupları (BŞİ skor 1-3 ile BŞİ skor 4, 5) arası non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması açısından karşılaştırmada anlamlı fark görüldü ($p<0,001$). Non invaziv mekanik ventilasyon BŞİ skor 4, 5 grubunda daha fazla uygulandı.

Tablo 8.Tedavi Başarısızlığı açısından grupların karşılaştırılması

Yaş	N(%)	Tedavi Başarısızlığı		
		Grup 1	Grup 2	P değeri
		65 (13)	63 (16)	0,35
Antropometrik Ölçümler	BKİ (kg/m ²) ort-ss	29 (6,5)	29,2 (6,5)	0,82
	BÇ (cm) ort-ss	100 (13)	101 (15)	0,57
BŞİ Skoru	Medyan(min-max)	0,0834 (0,0795-0,0869)	0,033 (0,0789-0,0882)	0,84
BŞİ Z Skoru	Medyan(min-max)	-0,2456 (-1,0685 - 0,8175)	-0,1061 (-1,0169 - 0,9461)	0,56
Vital Bulgular (ort-ss)	Ateş (°C)	37 (1)	36 (1)	0,011
	Nabız (atım/dk)	87 (14)	88 (15)	0,45
	Nabız/TAsis (atım/dk)\mmHg	0,72 (0,14)	0,74 (0,16)	0,38
	Sistol TA (mmHg)	122 (15)	122 (16)	0,94
	Diastol TA (mmHg)	71 (9)	73 (10)	0,26
	Solunum Sayısı (sayı/dk)	20 (1)	21 (5)	0,39
	Saturasyon %	94 (4)	95 (3)	0,03
	Fi O ₂	0,36		
	Medyan (min-max)	(0,21-0,44)	0,28 (0,21-0,40)	<0,001
	SatO ₂ /FiO ₂	257		
	Medyan (min-max)	(217-398)	342 (247-452)	<0,001

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), ort: ortalama, Ss: standart sapma, Tedavi başarısızlığı grupları: Grup 1: Yoğun bakım ünitesine alınma, entübasyon veya mortalite gelişen olgular. Grup 2: bu durumların dışındaki her durum

Tedavi başarısızlığı kriterlerinden; servisten YBÜ'ye gidiş, YBÜ'de entübasyon ve exitus olan olgular; tedavi başarısızlığı Grup 1 olarak seçildi. Bu durumların meydana gelmediği olgular; tedavi başarısızlığı Grup 2 olarak seçildi. Bu iki grup arasında; yaş, antropometrik ölçümlerden; BKİ, BÇ, BŞİ Skoru, BŞİ Z Skoru ve vital bulgulardan; nabız, sistol-diyastol tansiyon ve solunum sayısı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Ateş, saturasyon (%O₂), FiO₂ ve SatO₂/FiO₂ oranı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Tablo 9. Tedavi başarısızlığı gruplarının kan değerleri açısından karşılaştırılması

Tedavi Başarısızlığı			
	Grup 1 (ort)	Grup 2 (Ort)	P değeri
Hemoglobin (g/dl) (1. gün)	12,4 (2)	12,3 (2,2)	0,71
Hemoglobin (g/dl) (3-5. gün)	12 (1,7)	12,1 (2)	0,8
Hemoglobin (g/dl) (son. gün)	12,3 (2)	12,3 (2)	0,72
	Grup 1 medyan (min-max)	Grup 2 medyan(min-max)	
WBC (hücre/ml) (1. gün)	7120 (4840-10340)	7125 (5100-10160)	0,66
Lenfosit (hücre/ml) (1. gün)	715 (500-995)	865 (625-1325)	0,014
Platelet (hücre/ml) (1. gün)	220000 (148500-280000)	228000 (171500-308000)	0,12
Kreatin (mg/dl) (1. gün)	0,87 (0,70-1,16)	0,86 (0,68-1,04)	0,45
AST (U/L) (1. gün)	30 (20-41)	23 (17-36)	0,2
ALT (U/L) (1. gün)	23 (16-35)	21 (13-34)	0,162
LDH (U/L) (1. gün)	288 (228-362)	244 (201-315)	0,003
CRP (mg/dl) (1. gün)	82 (34-144)	54 (23-120)	0,069
D-Dimer (mg/L) (1. gün)	0,93 (0,52-1,73)	0,69 (0,40-1,31)	0,023
Ferritin (ng/ml) (1. gün)	414 (269-806)	344 (178-669)	0,037
Prokalsitonin (ng/ml) (1. gün)	0,097 (0,066-0,190)	0,081 (0,043-0,158)	0,013
WBC (hücre/ml) (3-5. gün)	8170 (5940-12440)	8985 (6860-12240)	0,44
Lenfosit (hücre/ml) (3-5. gün)	710 (500-1030)	925 (580-1410)	0,026
Platelet (hücre/ml) (3-5. gün)	230000 (159000-309000)	287000 (210000-367000)	0,004
Kreatin (mg/dl) (3-5. gün)	0,84 (0,65-1,1)	0,80 (0,67-1)	0,39
AST (U/L) (3-5. gün)	24 (19,36)	22 (14-32)	0,062
ALT (U/L) (3-5. gün)	21 (15-31)	27 (15,43)	0,193
LDH (U/L) (3-5. gün)	291 (225-421)	241 (203-303)	0,004
CRP (mg/dl) (3-5. gün)	41 (21-117)	20 (10-49)	0,001
D-Dimer (mg/L) (3-5. gün)	0,87 (0,52-1,62)	0,63 (0,34-1,12)	0,027
Ferritin (ng/ml) (3-5. gün)	475 (242-1172)	392 (173-840)	0,122
Prokalsitonin (ng/ml) (3-5. gün)	0,088 (0,045-0,316)	0,053 (0,029-0,096)	0,001
Troponin THS (ng/ml) (3-5. gün)	0,02 (0,01-0,02)	0,010 (0,010-0,020)	0,005
WBC (hücre/ml) (son. gün)	9890 (7990-13490)	9620 (7635-12510)	0,2
Lenfosit (hücre/ml) (son. gün)	830 (430-1160)	1280 (800-1825)	<0,001
Platelet (hücre/ml) (son. gün)	250000 (176000-328000)	306500 (22100-40000)	0,001
Kreatin (mg/dl) (son. gün)	0,80 (0,62-1,05)	0,79 (0,64-0,93)	0,76
AST (U/L) (son. gün)	27 (16-45)	19 (13-26)	<0,001
ALT (U/L) (son. gün)	25 (19-38)	30 (17-50)	0,29
LDH (U/L) (son. gün)	330 (253-470)	220 (179-264)	<0,001
CRP (mg/dl) (son. gün)	43 (20-91)	6 (2-13)	<0,001
D-Dimer (mg/L) (son. gün)	0,87 (0,46-1,65)	0,61 (0,34-1,15)	0,007
Ferritin (ng/ml) (son. gün)	530 (279-902)	308 (127-564)	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml) (son. gün)	0,080 (0,50-0,154)	0,038 (0,020-0,065)	<0,001
Troponin THS (ng/ml) (son. gün)	0,010 (0,010-0,020)	0,010 (0,010-0,020)	0,013

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), Ort: ortalama değer, Tedavi başarısızlığı grupları Grup 1: Yoğun bakım ünitesine alınma, entubasyon veya mortalite, Grup 2 bu durumların dışındaki her durum

Kan değerleri açısından tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 1 ve Grup 2

karşılaştırıldığında; 1. gün kan değerlerinden: WBC (hücre/ml), Hemoglobin (g\dl), Platelet (hücre/ml), Kreatin (mg/dl), AST (U/L), ALT (U/L) ve CRP (mg/dl) sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi başarısızlığı gruplarından Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında; Covid-19 kliniğine yatışında bakılan kan değerlerinden: Lenfosit (hücre/ml) ve akut faz reaktanlarının (D-Dimer (mg/L), Ferritin (ng/ml) Prokalsitonin (ng/ml)) sonuçları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

3-5. gün WBC (hücre/ml), Hemoglobin (g\dl), Kreatin (mg/dl), AST (U/L), ALT (U/L), Ferritin (ng/ml) ve Troponin THS (ng/ml) sonuçları açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

3-5. gün akut faz reaktanları (LDH (U/L), CRP (mg/dl), D-Dimer (mg/L), Prokalsitonin (ng/ml)) ve Lenfosit (hücre/ml), Platelet (hücre/ml) sonuçları açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Taburculuk öncesi bakılan kan değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında; WBC (hücre/ml), Hemoglobin (g\dl), Kreatin (mg/dl) ve ALT (U/L) sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), akut faz reaktanları (LDH (U/L), Ferritin (ng/ml), D-Dimer (mg/L), CRP (mg/dl), Prokalsitonin (ng/ml)), AST (U/L), Troponin THS (ng/ml), Lenfosit (hücre/ml), ve Platelet (hücre/ml), değerleri arasında anlamlı bir fark bulundu ($p>0,05$).

Tablo 10. Grup 1 ve Grup 2 demografik dağılımı ve karşılaştırılması

		Tedavi Başarısızlığı		
		Grup 1 N (%)	Grup 2 N (%)	P değeri
Yaş	<65	35 (42)	94 (44)	0,77
	≥65	49 (58)	122 (57)	0,77
Cinsiyet	Kadın	30 (36)	88 (41)	0,42
	Erkek	54 (64)	128 (59)	0,42
Sigara	Hiç Sigara kullanmamış	37 (44)	98 (45)	0,84
	Önceden sigara kullanıp bırakmış	42 (50)	81 (38)	0,048
	Aktif sigara kullanıcısı	5 (6)	36 (17)	0,015
Ek Hastalık	Ek Hastalık Yok	19 (23)	53 (25)	0,73
	Hipertansiyon	44 (52)	104 (48)	0,51
	Diyabet	20 (24)	60 (28)	0,49
	Hiperlipidemi	10 (12)	19 (9)	0,41
	KAH	17 (20)	41 (19)	0,81
	Ritim Bozukluğu	6 (7)	18 (8)	0,73
	KKY	10 (12)	16 (7)	0,21
	KOAH	21 (25)	54 (25)	>0,99
	Astım	6 (7)	24 (11)	0,3
	Sarkoidoz	0 (0)	2 (1)	>0,99
	Hipotiroidi	5 (6)	18 (8)	0,63
	Kronik Karaciğer Hastalığı	1 (1)	1 (1)	0,48
Sürekli Kullanılan Tedavi	Anti HT	17 (20)	63 (29)	0,12
	Asetil Salisilik Asit	22 (26)	54 (25)	0,83
	Anti DM	19 (23)	56 (26)	0,55
	ACE İnhibitörü	21 (25)	39 (18)	0,18
	ARB	16 (19)	36 (17)	0,63
	Beta Bloker	21 (25)	36 (17)	0,09
	Statin	13 (16)	28 (13)	0,57
	Levotiroksin	6 (7)	19 (9)	0,95
	Klopidogrel	8 (10)	13 (6)	0,29
	YOAK	6 (7)	15 (7)	0,95
	Warfarin	1 (1)	3 (1)	0,89
	Aşı	Aşı Olmamış	33 (39)	56 (26)
1. Aşı		51 (61)	160 (74)	0,023
2. Aşı		51 (61)	151 (70)	0,13
3. Aşı		31 (37)	91 (42)	0,41
Geçirilmiş Covid Öyküsü		5 (6)	11 (5)	0,77

N(%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), Tedavi başarısızlığı grupları : Grup 1:Yoğun bakım ünitesine alınma, entubasyon veya mortalite, Grup 2 bu durumların dışındaki her durum

Tedavi başarısızlığı gruplarından; Grup 1’de 65 yaş altı 35 (%42) hasta mevcutken, Grup 2’de 65 yaş altı 94 (%44) hasta mevcuttu. Grup 1’de 65 yaş üstü 49 (%58) hasta mevcutken, Grup 2’de 65 yaş üstü 122 (%57) hasta mevcuttu. Grup 1’de 30 (%36) kadın hasta mevcutken, Grup 2’de 88 (%41) kadın hasta mevcuttu. Grup 1’de 54 (%64) erkek hasta mevcutken Grup 2’de 128 (%59) erkek hasta mevcuttu. Grup 1’de hiç sigara kullanmamış 37 (%44) hasta mevcutken, Grup 2’de 98(%45) hasta mevcuttu. Grup 1’de önceden sigara kullanıp bırakmış olan 42 (%50) hasta mevcutken, Grup 2’de önceden sigara kullanıp bırakmış olan 81 (%38) hasta mevcuttu. Grup 1’de aktif sigara kullanıcısı 5 (%6) hasta mevcutken, Grup 2’de aktif sigara kullanıcısı 36 (%17) hasta mevcuttu. Grup 1’de ek hastalığı olmayan 19 (%23) hasta mevcutken, Grup 2’de ek hastalığı olmayan 53 (%25) hasta mevcuttu. Grup 1’de hipertansiyon 44 (%52) hastada mevcutken, Grup 2’de hipertansiyon 104 (%48) hastada mevcuttu. Grup 1’de diyabet 20 (%24) hastada mevcutken, Grup 2’de diyabet 60 (%28) hastada mevcuttu. Grup 1’de hiperlipidemi 10 (%12) hastada mevcutken, Grup 2’de hiperlipidemi 19 (%9) hastada mevcuttu. Grup 1’de KAH 17 (%20) hastada mevcutken, grup 2’de KAH 41 (%19) hastada mevcuttu. Grup 1’de kalpte ritm bozukluğu 6 (%7) hastada mevcutken, Grup 2’de kalpte ritim bozukluğu 18 (%8) hastada mevcuttu. Grup 1’de KKY 10 (%12) hastada mevcutken, Grup 2’de KKY 16 (%7) hastada mevcuttu. Grup 1’de KOAH 21(%25) hastada mevcutken, Grup 2’de KOAH 54 (%25) hastada mevcuttu. Grup 1’de astım 6 (%7) hastada mevcutken Grup 2’de astım 24 (%11) hastada mevcuttu. Grup 1’de sarkoidoz hiçbir hastada bulunmazken, Grup 2’de 2 (%1) hastada mevcuttu. Grup 1’de hipotiroidi 5 (%6) hastada mevcutken Grup 2’de hipotiroidi 18 (%8) hastada mevcuttu. Grup 1’de kronik karaciğer hastalığı 1 (%1) hastada mevcutken Grup 2’de kronik karaciğer hastalığı 1 (%1) hastada mevcuttu.

Grup 1’de antihipertansif alan 17 (%20) hasta varken, Grup 2’de antihipertansif alan 63 (%29) hasta vardı. Grup 1’de asetilsalisilik asit alan 22 (%26) hasta varken, Grup 2’de asetilsalisilik asit alan 54 (%25) hasta vardı. Grup 1’de antidiyabetik alan 19 (%23) hasta varken, Grup 2’de antidiyabetik alan 56 (%26) hasta vardı. Grup 1’de ACE inhibitörü alan 21 (%25) hasta varken, Grup 2’de ACE

inhibitörü alan 39 (%18) hasta vardı. Grup 1’de ARB alan 16 (%19) hasta varken Grup 2’de ARB alan 36 (%16,7) hasta vardı.

Grup 1’de beta bloker alan 21 (%25) hasta varken, Grup 2’de beta bloker alan 36 (%16,7) hasta vardı. Grup 1’de statin alan 13 (%15,5) hasta varken, Grup 2’de statin alan 28 (%13) hasta vardı. Grup 1’de levotroksin alan 6 (%7,1) hasta varken, Grup 2’de levotroksin alan 19 (%18,8) hasta vardı. Grup 1’de klopidogrel alan 8 (%9,5) hasta varken, Grup 2’de klopidogrel alan 13 (%6) hasta vardı. Grup 1’de YOAK alan 6 (%7,1) hasta varken, Grup 2’de YOAK alan 15 (%6,9) hasta vardı. Grup 1’de warfarin alan 1 (%1,2) hasta varken, Grup 2’de warfarin alan 3 (%1,4) hasta vardı. Grup 1’de aşı olmamış 33 (%39) hasta varken, Grup 2’de aşı olmamış 56 (%26) hasta vardı. Grup 1’de 1 doz aşı olmuş 51 (%61) hasta varken, Grup 2’de 1 Doz aşı olmuş 160 (%74) hasta vardı. Grup 1’de 2 doz aşı olmuş 51 (%61) hasta varken, Grup 2’de 2 Doz aşı olmuş 151 (%70) hasta vardı. Grup 1’de 3 doz aşı olmuş 31 (%37) hasta varken, Grup 2’de 3 Doz aşı olmuş 91 (%42) hasta vardı. Grup 1’de Covid-19 geçirmiş 5 (%6) hasta varken, Grup 2’de Covid-19 geçirmiş 11 (%5,1) hasta vardı.

Grup 1 ve Grup 2 yaş dağılımı, cinsiyet, ek hastalık, daha önceden kullanılan ilaç, Covid-19 aşı öyküsü ve geçirilmiş Covid-19 hastalığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Tedavi başarısızlığı açısından, grupların obezite (BKİ olarak), beşte bir skora ve BŞİ skor 2 olarak karşılaştırılması gösterilmektedir.

		Tedavi Başarısızlığı		
		Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	P değeri
Obezite	BKİ <30 (kg/m ²)	51 (61)	129 (60)	0,88
	BKİ ≥30 (kg/m ²)	33 (39)	87 (40)	0,88
Beşte Bir Skorlama	Mortalite çok düşük	26 (31)	63 (29)	0,58
	Mortalite düşük	15 (18)	27 (12,5)	0,58
	Mortalite orta risk	14 (17)	35 (16)	0,58
	Mortalite yüksek	8 (9,5)	33 (15)	0,58
	Mortalite çok yüksek	21 (25)	58 (27)	0,58
BŞİ Skor 2	BŞİ 1-3 Mortalite düşük	55 (66)	125 (58)	0,23
	BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek	29 (35)	91 (42)	0,23

N (%): Hasta sayısı (hasta yüzdesi), Tedavi başarısızlığı grupları Grup 1: Yoğun bakım ünitesine alınma, entübasyon veya mortalite, Grup 2 bu durumların dışındaki her durum, BŞİ 1-3: Z skoru <+0.229 olan hastalar, BŞİ 4, 5: Z skoru > +0.229 olan hastalar.

Tedavi başarısızlığı grupların; BKİ 30'un altı, BKİ 30 ve üstü, beden şekil indeksi grupları (Mortalite çok düşük: BŞİ 1, Mortalite düşük: BŞİ 2, Mortalite orta risk: BŞİ 3, Mortalite yüksek: BŞİ 4, Mortalite çok yüksek: BŞİ 5) ile BŞİ skor 2 (BŞİ 1-3 ve BŞİ 4, 5) arasındaki yoğun bakıma alınma, entübasyon ve mortalite açısından karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 12 Grup 1 ve Grup 2'nin semptomlar, hastaneye yatış esnasındaki vital bulgular, görüntüleme ve tedavi açısından karşılaştırılması

			Tedavi Başarısızlığı		
			Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	P değeri
Semptomlar		Semptomu olmayan	5 (6)	16 (7,4)	0,65
		Halsizlik	55 (66)	142 (66)	0,97
		Öksürük	49 (58)	123 (57)	0,83
		Nefes Darlığı	52 (62)	113 (52)	0,13
		Ateş	32 (38)	71 (33)	0,39
		Miyalji	19 (23)	68 (32)	0,13
		Baş Ağrısı	16 (19)	61 (28)	0,1
		Bulantı- Kusma	21 (25)	40 (18,5)	0,21
		Balgam	21 (25)	39 (18)	0,18
		Anosmi	20 (24)	36 (16,7)	0,15
		Tat Kaybı	19 (23)	32 (14,8)	0,11
		Boğaz Ağrısı	10 (11,9)	19 (8,8)	0,41
		Burun Akıntısı	6 (7,1)	21 (9,7)	0,48
		Burun Tıkanıklığı	6 (7,1)	20 (9,3)	0,56
		Diyaire	13 (15,5)	10 (4,6)	0,002
Covid-19 kliniğine yatış vital bulguları (ort)-(ss)		Ateş (°C)	37 (1)	36 (1)	0,011
		Nabız (atım/dk)	87 (14)	88 (15)	0,45
		Nabız/TAsis (atım/dk)/mmHg	0,72 (0,14)	0,74 (0,16)	0,38
		Sistol TA (mmHg)	122 (15)	122 (16)	0,94
		Diastol TA (mmHg)	71 (9)	73 (10)	0,26
		Solunum sayısı (sayı \ (dk)	20 (1)	21 (5)	0,39
		Saturasyon %	94 (4)	95 (3)	0,03
		Fi O2 medyan(min-max)	0,36 (0,21-0,44)	0,28 (0,21-0,40)	<0,001
		Sat O2 / Fi O2 Medyan(min-max)	257 (217-398)	342 (247-452)	<0,001
	Radyoloji	PA AC Grafisi	İnfiltrasyon yok	3 (3,6)	37 (17)
Unilateral İnfiltrasyon			5 (6)	13 (6)	0,98
Bilateral İnfiltrasyon			76 (91)	165 (76)	0,006
Toraks BT		Buzlu Cam yok	3 (6,4)	14 (11,7)	0,4
		Unilateral buzlu cam	1 (2,1)	5 (4,2)	>0,99
		Bilateral buzlu cam	43 (92)	101 (84)	0,22
Yatış Tedavisi		Steroid	71 (84)	206 (95)	0,002
		Pulse steroid	57 (68)	56 (26)	<0,001
		Nazal Kanül	76 (91)	154 (71)	<0,001
		NİMV	6 (7,1)	20 (9,3)	0,56
		İMİV	1 (1,2)	0 (0)	0,28

N(%): Hasta sayısı(hasta yüzdesi), Tedavi başarısızlığı grupları : Grup 1:Yoğun bakım ünitesine alınma, entubasyon veya mortalite, Grup 2 bu durumların dışındaki her durum, İMV: invaziv mekanik ventilasyon, Nimv: non invaziv mekanik ventilasyon.

Tedavi başarısızlığı gruplarından; Grup 1 ile Grup 2'de görülen semptomlar

karşılaştırıldığında; semptom olmaması, halsizlik, öksürük, nefes darlığı, ateş, miyalji, baş ağrısı, bulantı- kusma, balgam, anosmi, tat kaybı, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 diyare görülmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,002$).

Grup 1 ile Grup 2 hastaneye yatışındaki vital bulgular açısından karşılaştırıldığında; Nabız, Nabız/TA sis, sistol TA, diastol TA ve solunum sayısı bulguları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 ateş, saturasyon O₂, FIO₂ ve SatO₂ \ FIO₂ bulguları açısından karşılaştırmada anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 PA AC grafisi bulguları karşılaştırıldığında; Unilateral İnfiltrasyon görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

PA AC'de infiltrasyon görülmemesi ve bilateral infiltrasyon görülmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 Toraks BT bulguları karşılaştırıldığında buzlu cam görüntüsünün olmaması, unilateral buzlu cam görüntüsü ve bilateral buzlu cam görüntüsü görülmesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 steroid, pulse steroid ve nazal kanül uygulanması açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$).

Grup 1 ile Grup 2 NİMV ve İMV uygulanması açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Tedavi başarısızlığı açısından grupların PTE, ARDS ve servis yatış gün sayısı açısından karşılaştırılması.

	Tedavi Başarısızlığı		
	Grup 1 N(%)	Grup 2 N(%)	P değeri
PTE	6 (7)	12 (6)	0,6
ARDS	78 (93)	170 (79)	0,004
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 5	38 (45)	170 (79)	<0,001
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 7	24 (27)	105 (49)	<0,001
Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 10	10 (20)	37 (17)	0,26

N(%): Hasta sayısı (Hasta yüzdesi), ARDS: Akut Respiratuvar Distres Sendromu, PTE: Pulmoner tromboemboli, Grup 1: Yoğun bakım ünitesine alınma, entubasyon veya mortalite, Grup 2 bu durumların dışındaki her durum

Tedavi başarısızlığı gruplarından; Grup 1 ve Grup 2 pulmoner tromboemboli izlenmesi ve Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 10 günden fazla olması açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Grup 1 ve Grup 2 ARDS görülmesi, Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 5 günden fazla olması ve Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 7 günden fazla olması açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Tablo 14. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık, kullanılan ilaçlar, BŞİ skor 2, aşı olmama durumu, kan değerleri, prognostik kriterler (sat O₂ / FİO₂) ve semptom açısından lojistik regresyon analizi.

Lojistik Regresyon Analizi*				
	Genel Özellikler	OR	95% C.I.	P
Yaş	>65	1,74	0,79-3,82	0,171
Cinsiyet	Erkek	1,02	0,49-2,12	0,956
Sigara	Aktif sigara kullanıcısı	0,22	0,07-0,71	0,011
Ek Hastalık	Hipertansiyon	0,92	0,45-1,89	0,828
	Diyabet	0,83	0,39-1,79	0,64
	Hiperlipidemi	1,16	0,39-3,49	0,793
	KAH	0,62	0,25-1,52	0,294
	Ritim Bozukluğu	0,39	0,10-1,51	0,174
	KKY	2,15	0,71-6,48	0,176
	KOAH	1,33	0,59-3,02	0,488
	Astım	0,55	0,16-1,89	0,34
BŞİ Skor 2	BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek	0,77	0,41 - 1,43	0,411
Sürekli Kullanılan Tedavi	Beta Bloker	1,74	0,69-4,39	0,243
Aşı	Aşı Olmamış	1,9	0,79-4,59	0,152
Semptom	Diyaire	4,85	1,69-13,91	0,003
Prognostik Kriter	Fi O ₂ < 235	3,05	1,36-6,82	0,007
	Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 7	0,34	0,18-0,65	0,001
Kan Değerleri (1. Gün)	Lenfosit (hücre/ml)	1	1,00-1,00	0,408
	LDH (U/L)	1	1,00-1,00	0,322
	CRP (mg/dl)	1	0,99-1,00	0,83
	D-Dimer (mg/L)	1,04	0,94-1,14	0,442
	Ferritin (ng/ml)	1	1,00-1,00	0,689

OR: Odds ratio. BŞİ Skor 2: BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek: BŞİ Z skoru > 0.229 olan hastalar.

Lojistik regresyon modelinde aktif sigara kullanımının kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulunmazken, kötü Covid-19 sonuçlarını azaltmada anlamlı ilişkisi bulundu (OR: 0,22 95% GA: 0,07-0,71 p:0,011).

Lojistik regresyon modelinde diyare semptomunun kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulundu (OR: 4,85 %95 C.I.:1,69-13,91 p: 0,003).

Lojistik regresyon modelinde FiO₂<235 olmasının kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulundu (OR: 3,05 %95 GA:1,36-6,82 p: 0,007).

Lojistik regresyon modelinde Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 7 günden fazla olması kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulunmazken, kötü Covid-19 sonuçlarını azaltmada anlamlı ilişkisi bulundu (OR: 0,34 %95 GA.: 0,18-0,65 p:0,001).

Yaş, cinsiyet, ek hastalık, BŞİ (4-5) grubunda olmak, daha önceden kullanılan ilaç, kan değerleri ve aşı olmama durumu kötü covid-19 sonuçları ile ilişkisi açısından anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 15. 3-5. gün kan değerleri eklenmesiyle beraber lojistik regresyon analizi

	Lojistik Regresyon Analizi*			
	Genel Özellikler	OR	95% C.I.	P değeri
Yaş	>65	3,72	1,03-13,48	0,045
Cinsiyet	Erkek	0,93	0,28-3,09	0,901
Sigara	Aktif Sigara kullanıcısı	0,13	0,01-1,96	0,139
Ek Hastalık	Hipertansiyon	0,6	0,18-2,04	0,417
	Diyabet	0,9	2,25-3,29	0,871
	Hiperlipidemi	0,84	1,12-5,75	0,857
	KAH	0,36	0,09-1,44	0,15
	Ritim Bozukluğu	1,41	0,13-15,35	0,776
	KKY	2,78	0,53-14,74	0,228
	KOAH	1,94	0,56-6,73	0,294
	Astım	0	0	0,998
BŞİ Skor 2	BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek	0,44	0,15-1,34	0,149
Sürekli Kullanılan Tedavi	Beta Bloker	3,61	0,94-13,84	0,061
Aşı	Aşı Olmamış	1,19	0,27-5,29	0,817
Semptom	Diyare	15,83	2,74-91,35	0,002
Prognostik Kriter	Fi O2 < 235	3,36	0,90-12,56	0,072
	Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısı ≥ 7	0,23	0,08-0,69	0,009
Kan Değerleri (3-5. Gün)	Lenfosit (hücre/ml)	1	1,00-1,00	0,1
	LDH (U/L)	1	1,00-1,01	0,075
	CRP (mg/dl)	1,02	1,00-1,03	0,006
	D-Dimer (mg/L)	1	0,85-1,18	0,985
	Ferritin (ng/ml)	1	1,00-1,00	0,594

*: Enter lojistik regresyon OR: Odds ratio.

3-5. gün kan değerleri modele dahil edildiğinde 65 yaş üstü olmanın; kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulundu (OR:3,72 %95 GA: 1,03-13,48 p: 0,045).

Diyare semptomunun; kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulundu (OR: 15,83 %95 GA: 2,74-91,35 p:0,002).

Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 7 günden fazla olmasının; kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişki bulunmazken, kötü Covid-19 sonuçlarını

azaltmada anlamlı ilişkisi bulundu (OR: 0,23 %95 GA: 0,08-0,69 p:0,009).

CRP (mg/dl) yüksekliğinin; kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulunmadı (OR: 1,02 %95 C.I.:1,00-1,03 p:0,006)

Tablo 16. İleri lojistik regresyon analizi

İleri Lojistik Regresyon Analizi*			
	OR	95% C.I.	P değeri
Aktif sigara kullanıcısı	0,23	0,08-0,66	0,006
Diyare	5,13	1,98-13,23	0,001
Covid-19 kliniğinde yatış gün süresi ≥ 7	0,38	0,21-0,69	0,002
Fi O ₂ < 235	3,48	1,76-6,88	0

*İleri lojistik regresyon. OR: Odds ratio. 95% C.I. güven aralığı

Lojistik regresyon modelinde anlamlı bulunan parametrelere ileri lojistik regresyon uygulandı.

Diyare semptomunun ileri lojistik regresyon modelinde de kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulundu (OR:5,13 %95 GA: 1,98- 13,23 p<0,001)

Aktif sigara kullanıcısı olmak; ileri lojistik regresyon modelinde, kötü Covid-19 sonuçları ile anlamlı ilişkisi bulunmazken, kötü Covid-19 sonuçlarını azaltmada anlamlı ilişkisi devam etti. OR:0,23 %95 GA: 0,08-0,66 P<0,006).

FiO₂ <235 olmasının ileri lojistik regresyon modelinde, kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulunmadı (OR:3,48 %95 GA: 1,76-6,88 P:0,00).

Covid-19 kliniğinde yatış gün sayısının 7 günden fazla olmasının ileri lojistik regresyon modelinde, kötü Covid-19 sonuçları ile ilişkisi anlamlı bulunmazken, kötü Covid-19 sonuçlarını azaltmada anlamlı ilişkisi devam etti. (OR: 0,38 %95 GA :0,21-0,69 p<0,002).

5. TARTIŞMA

Obezitenin akciğer fonksiyonlarını mekanik ve inflamatuvar yollarla bağlantılı olarak birçok şekilde etkilediği, obezlerin solunum semptomları yaşama ve solunum yetmezliğine ilerleme olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (89). Gelen raporlarda Covid-19 hastalarından; 60 yaşından küçük hastalar, BKİ 30-35 kg/m² ve 35 kg/m² üzerinde olanlar 1,8 kat, BKİ <30 kg/m² olanlar 3,6 kat daha fazla yoğun bakım ünitesine kabul edildi (90). Aynı doğrultuda, NHS Yoğun Bakım Ulusal Denetim ve Araştırma Merkezi (ICNARC) raporu, Birleşik Krallık'ta Covid-19 ile ilişkili yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %38'inin obez olduğunu açıkladı (91). Fransa'da yapılan retrospektif çalışma, Covid-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %76'sının kilolu olduğunu gösterdi (92). Çin'de yapılan araştırmalar ayrıca obezite varlığının şiddetli Covid-19 riskini yaklaşık üç kat artırdığını ve bunun sonucunda hastanede yatış gün süresinin daha uzun olduğunu gösterdi (93) Çalışmamızda BKİ 30 ve üstü 120 hasta bulunuyordu. Bunlardan 33(%28)'ü tedavi başarısızlığı Grup 1'deydi. Her iki grup arasında yoğun bakıma gitme oranında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.88).

Qingxian ve arkadaşları ilk olarak obezitenin Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda ciddi pnömoni gelişme riskini artırdığını bildirdi. Bu yazarlar, 11 Ocak 2020-16 Şubat 2020 tarihleri arasında Çin'in Shenzhen kentindeki üçüncü basamak hastaneye başvuran Covid-19'li 383 hastada obezite ile Covid-19 enfeksiyonunun ciddiyeti arasındaki ilişkiyi inceledi. Obezite bulunan grupta bulunmayan gruba göre, ciddi pnömoni gelişme ihtimalinin 2,42 kat daha yüksek olduğunu gösterdiler. Aşırı kilolu ve obez erkeklerde şiddetli pnömoni için (OR) sırasıyla 1.96 (%95 GA 0.78-4.98) ve 5.70 (%95 GA 1.83-17.76) olarak bulundu (94). Simonnet ve arkadaşları, obezitenin Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda ciddi bir risk faktörü olduğunu açıkladı. Bu yazarlar, yoğun bakım ünitesine ard arda başvuran Covid-19 enfeksiyonu olan 124 hasta arasındaki BKİ ve diğer sonuçları retrospektif olarak analiz etti. BKİ 35 kg/ m²'den fazla olan Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar, BKİ 25 kg/ m²'den az olan hastalara göre 7 kat daha fazla invaziv mekanik ventilasyon gerektirme riskine sahipti (OR, 7.36; 95% GA 1.63-33.14; P=.02). Genel olarak, yoğun bakım ünitesine kabul edilen Covid-19 enfeksiyonu olan hastaların %47,5'inin

BKİ'si 30 kg/m² veya daha fazla, %13,7'sinin BKİ'si 35 ile 39 kg/m² arasında ve %14,5'inin BKİ'si 40 kg/m² veya daha fazla olduğunu buldular (92). Çalışmamızda BŞİ grupları arasında yoğun bakıma ihtiyaç bakımından bir fark görülmedi. BŞİ 1-3 grupta 180 , BŞİ 4,5 grupta 120 hasta vardı bu hastaların 84 ünün yoğun bakım ihtiyacı oldu BŞİ 1-3 grupta 55(%31) BŞİ 4,5 grupta 29(%24) hasta vardı (p:0,23). BŞİ yüksekliğinin yoğun bakıma gitme oranını etkilemediği görüldü.

Petrilli ve arkadaşları, 1 Mart 2020 ile 2 Nisan 2020 arasında New York'ta laboratuvar tarafından doğrulanmış Covid-19 enfeksiyonu olan tüm hastaların kesitsel bir analizini yaptı. Covid-19 enfeksiyonu olan 4103 hastadan 445'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti ve bunların 162 (%36,4)'sinde mortalite izlendi. Covid-19 enfeksiyonu olan toplam 1100 (%26,8) hastada obezite bulunurken hastanede yatan hastaların da obez olma olasılığı daha yüksekti (%39,8'e karşı %14,5). Ayrıca, 40 kg/m²'den büyük BKİ, hastaneye yatış için en güçlü risk faktörü olarak bulundu (OR, 6.2; 95% GA 4.2-9.3) (95). Lighter ve arkadaşları, 4 Mart 2020 ile 4 Nisan 2020 tarihleri arasında New York'ta akademik hastane sistemine başvuran ve tanısı PCR ile doğrulanan Covid-19 enfeksiyonu olan semptomatik hastalarda yaşa göre sınıflandırılan BKİ'nin retrospektif bir analizini gerçekleştirdi. 3615 semptomatik hastadan testi pozitif olan 775 (%21) hastanın BKİ'si 30 ile 34 kg/m² arasında ve 595 (%16) hastanın BKİ'si 35 kg/m²'nin üzerindeydi (90). Yoğun bakıma kabul edilme olasılıkları BKİ 30 ile 34 kg/m² arasında olan 60 yaşından küçük hastaların 2 kat (%95 GA, 1,6-2.6; P<.0001), BKİ 30 kg/m²'den az olan bireylerde 1,8 kat (%95 GA, 1.2-2.7; P=0.006) daha fazlaydı (64). Ayrıca akut ve yoğun bakıma kabul edilme olasılığı açısından; BKİ 35 kg/m²'den büyük ve 60 yaşından küçük olan Covid-19 enfeksiyonu olan hastalar 2,2 kat (%95 GA, 1.7-2.9; P<.0001) ve aynı yaş kategorisindeki ve BKİ'si 30 kg/m²'nin altında olan hastalara kıyasla 3,6 kat (%95 GA, 2.5- 5.3; P≤0.0001) idi. Ek olarak Goyal ve arkadaşları, 5 Mart ile 27 Mart 2020 tarihleri arasında New York City'deki (Manhattan) bir sevk hastanesine ardışık olarak kabul edilen doğrulanmış Covid-19 pozitif vakaları içeren retrospektif bir vaka serisi çalışması gerçekleştirdi. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında 380 hastanın 136'sı (%35,8) obezdi ve %43,4'ü invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyuyordu. İlginç bir şekilde bu yazarlar, invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hasta sayısının Çin'e kıyasla 10 kattan fazla olduğunu altını çizdiler (96).

Literatürde genel olarak obezitenin Covid-19 hastalığında prognoz ve mortaliteyi kötü etkilediğine dair sonuçlar bulunurken bizim çalışmamızda BKİ ve BŞİ ile yoğun bakıma yatış oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p: 0.88).

Obezite ile ilişkili artan sağlık problemlerine rağmen, obezite ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, aynı derecede kardiyovasküler hastalığı olan daha zayıf hastalara göre kısa ve orta vadede daha iyi prognoza sahiptir (97). Obezite paradoksu olarak adlandırılan bu prognostik faydalar, ayrıca son dönem böbrek hastalığında ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere solunum yolu hastalıklarında ve pulmoner embolide görülmüştür (98-100). Bununla birlikte Covid-19 ve H1N1 dahil olmak üzere son pandemilerde, hastalar için obezite paradoksu daha az izlendi (101). Baguma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Genel Gulu Bölge Hastanesi mortalitesi 32/664' (%4,8) olarak bulunmuş olup risk faktörü olarak; ileri yaş, diyabet, kadın cinsiyeti, diğer komorbiditeler; hastane mortalitesi ile ilişkili anlamlı risk faktörü olarak bulunurken, obezitenin mortaliteye etkisi anlamlı olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada 664 hasta bulunmaktadır, bizim çalışmamıza eş değer kabul edilebilir (102).

Obezitenin Covid-19 hastalığına yakalanma açısından riskleri gösteren; Danimarka'da Reilev ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Covid-19 pozitif vakalarda aşırı kilolu ve obeziteli bireylerin prevalansının Covid-19 testi negatif bireylere göre daha düşük olduğunu gösterdi (%8,6'ya karşı %9,9), obezlerin Covid-19 test sonucu pozitifliği; obez olmayanlara göre daha düşük olduğunu gösteren bir diğer çalışma Alam ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (103,104). Çalışmamızda olası tanıları dışlamak için bütün hastaları Covid 19 PCR(+) olan hastalardan seçtik.

Obezite ve Covid-19 prognozu arasındaki ilişki karmaşıktır, çünkü yoğun bakım ünitelerinden taburcu edilen hastaların takibi zor olmakla beraber taburculuk sonrası bu hastalar daha sonra hastaneye yatabilir veya kaybedilebilir.

Xinrui ve arkadaşlarının Covid-19 hastaları arasında yaptığı çalışmada; ağır Covid-19 hastalık oranının daha yüksek olmasına rağmen, aşırı kilolu ve normal kilolu hastalar arasındaki sonuçlarda taburculuk veya ölüm açısından önemli

farklılıklar bulunmadı. Ancak semptomlar, laboratuvar sonuçları ve hastaneye kabul sırasındaki göğüs BT taramaları, pnömoni şiddeti ve tedavi yanıtı açısından hastanın obez olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı. Aşırı kilolu hastaların, normal kilolu hastalara göre baş ağrısı ve miyalji semptomlarını bildirme olasılıkları daha fazlaydı. Önceki raporlara benzer şekilde, aşırı kilolu Covid-19 hastalarının karaciğer bozukluğu anlamına gelen daha yüksek ALT seviyeleri gösterdiğini bildirdiler (105) Çalışmamızda en sık ilk beş semptom sırasıyla halsizlik (%66), öksürük (%57), nefes darlığı (%55), ateş (%34) ve myalji (%29) idi. Sonuçlarımız literatur ile paralellik göstermektedir. BŞİ 4, 5 Mortalite Yüksek grubunda balgam anlamlı olarak daha sık görülen semptom oldu (p:0,039).

Fresan ve arkadaşları tarafından hastaneye yatış riski açısından İspanya'da yapılan çalışmada Covid-19 hastalığı, sınıf 3 obezite ($BKİ \geq 40 \text{kg/m}^2$) bulunan hasta gruplarından; 25 ila 49 yaş arasındaki kişiler arasında; beş kat daha yüksek hastaneye yatış riski ile ilişkilendirilirken (aRR: 5.02, %95 GA: 3.19-7.90, $P < 0.001$), 50 ila 64 yaşları arasındakilerde 2 kat daha yüksek yatış riski ile ilişkili bulunmuş olup (aRR: 1.87, %95 GA: 1.12-3.12, $P = 0.017$); 65 ila 79 yaş aralığındaki kişilerde hastaneye yatış riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (aRR: 1,22, %95 GA: 0,70-2,12, $P = 0,488$). Yaş grubuna göre sınıf 3 obezitenin etkisi için istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim gözlemlendi (interaction for $P < 0.001$). Yaş grubuna göre sınıf 3 obezitenin etkisinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim gözlemlendi (interaction $P < 0,001$). Bu çalışmalarda bir kontrol popülasyonunun olmaması, obezitenin Covid-19 'deki rolünü değerlendirmek için bir sınırlamaydı. Bununla birlikte, şiddetli obezite ile ilişkili risk fazlalığı, 50 yaşın altındaki kişilerde yüksekti ve yaşla birlikte azalma, daha ileri yaşlarda kaybolma eğilimindeydi. Genellikle yaşlı popülasyonda gözlenen risk fazlalığı, şiddetli obezitesi olan kişilerde daha genç yaşlara taşınmıştır ($p < 0.001$)(125). Covid-19 hastalığını daha şiddetli geçirme olasılığı açısından karşılaştırdıklarında genç yaştaki obezler ileri yaştaki obezlere göre daha riskli bulundu (106).

Anderson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Obezite, 65 yaşından küçük yetişkinler arasında entübasyon veya ölümlerle güçlü bir şekilde ilişkiliydi, ancak 65 yaş ve üstü olanlar arasında ise ilişki anlamlı değildi. Bu çalışmada BKİ ve Covid-19

sonuçları arasındaki ilişkinin genç ve yaşlı yetişkinler arasında farklılık gösterdiğini bildirerek literatüre katkıda bulunmaktadır (107). Yaşlı erişkinlerde obezite ile entübasyon veya ölüm arasında bir ilişkinin olmaması, tümü BKİ'den bağımsız olarak ortaya çıkabilen komorbidite, kırılabilirlik veya ileri yaşla birlikte daha kötü immün fonksiyon nedeniyle yüksek mortaliteyi yansıtıyor olabilir (108-112). Çalışmamızda mortalite değerlendirilmemekle birlikte 3(%1) hasta kaybedildi , kaybedilen hastaların BKİ> 30 2(%1) , BŞİ 4,5 1 (%1) idi (p>0,005)(tablo 11)

İsviçre' de Anderegg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; Covid-19'e yakalanan hastalardan; 40 yaşın altındaki hastalarda, tek bir komorbid durum ile mortalite arasında herhangi bir ilişki için yetersiz kanıt bulunduğu bildirildi. Bu yaş gruplarındaki az sayıdaki ölüm, geniş güvenilirlik aralıklarına sahip kesin olmayan tahminlere yol açmaktadır. Tek bir komorbid durumu olan 40 yaş ve üzeri hastalarda, mortalite ile en güçlü ilişki kanserdi. 50-89 yaş arası hastalar için kronik solunum hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve immüsupresyon da sıklıkla daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi. Tek komorbid durum olarak hipertansiyon veya obezitesi olan hastalarda daha kötü sağkalım için çok az kanıt vardı. İlişki kalıpları erkekler ve kadınlar için benzerdi. Komorbidite türleri arasındaki iki yönlü etkileşimlere baktığımızda hem hipertansiyon hem de kardiyovasküler hastalığa sahip olmanın mortalite ile her ikisinin bireysel etkilerinin toplamından daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu buldu. Bu durum iki koşulun sinerjik bir etkisini gösterir. Diğer potansiyel sinerjiler arasında obezite, diyabet, immüsupresyon, kronik böbrek hastalığı, obezite ve hipertansiyon yer alır. Ayrıca obezite, kanser, immüsupresyon, diyabet ve kronik solunum yolu hastalığı kombinasyonunun mortalite ile bireysel koşulların toplamından (antagonist etki) daha az güçlü bir şekilde ilişkili olduğuna dair bazı göstergeler bulunduğunu bildirdiler bununla birlikte, bu kombinasyonların çoğu için, etki büyüklükleri küçüktü ve güvenilir aralıklar ile örtüşüyordu. Ayrıca, başka bir çalışmanın bulgularının aksine, tek bir komorbid durum olarak obezitesi olan hastalarda mortalitede artış olduğuna dair bir kanıt bulunmadığını bildirdiler (113). Çalışmamızda 65 yaş üzeri 161 hasta bulunuyordu. Bunlardan 145(%90) hastanın komorbiditesi vardı. Çalışmamızda BŞİ 1-3 ve BŞİ 4,5 grupları arasında komorbid hastalıkların oranı açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,051) (Tablo 15).

Farklı olarak aktif sigara içiminin yoğun bakıma yatış insidansını arttırmadığını gördük. Sigara ile Covid-19 hastalığının ilişkisine dair çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Sigara içmenin çeşitli solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturduğu ve ayrıca bu enfeksiyonlardan muzdarip kişilerde nispeten kötü sonuçlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu bilgiye dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Her iki açıklama da sigara içmenin Covid-19 'un riskini ve şiddetini artırabileceğine dair uyarıda bulundu (114, 115). Son araştırmalar aktif sigara içenlerin ABD, Çin ve Fransa dahil olmak üzere birçok ülkede Covid-19 nedeniyle hastanede tedavi görmesi gerekenler arasında gerçekte yeterince temsil edilmediğini göstermiştir. Bu, sigara içmenin Covid-19'a karşı koruyucu olabileceğine dair yaygın iddialara yol açmıştır. Covid-19'da sigara içmenin koruyucu etkisi mantıksız görünebilir, araştırmacılar bu “sigara içen paradoksunun (smokers paradox)” mümkün olabileceği çeşitli mekanizmalar önerdiler (116). "Sigara içenlerin paradoksu" kavramı yeni değildir. Terim ilk olarak 1995 yılında sigara içenlerde sigara içmeyenlere kıyasla akut koroner sendrom ve felçten sonra azalan kısa vadeli mortalitenin beklenmedik olumlu sonucunu tanımlamak için kullanılmıştır. Bazılarının bu bulgunun sigara içenlerde azalmış bir inflamatuvar yanıtta kaynaklanabileceğini öne sürdüğü literatürde çelişkili teoriler bulunmaktadır (117). Unutulmamalıdır ki, bu fenomeni bildiren çalışmaların çoğu, sigara içilmesine rağmen hem mevcut hem de eski sigara içenleri ortak 'sigara içme' sınıflandırması altında toplamaktadır. Hem mevcut hem de eski sigara içenleri birlikte gruplandırmak, nikotin yoksunluğunun sonuçlar üzerinde olası kafa karıştırıcı etkileri olabilirken, eski sigara içenleri hariç tutmak, bu alt grupta sigara içenlerin paradoksunun varlığını çevreleyen belirsizliğe yol açar. Mart 2020'de Vardavas ve Nikitara tarafından yayınlanan sistematik bir inceleme, sigara içmenin Covid-19'da hastalığın ilerlemesi ve artan olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır; ancak bu sonuç, sınırlı ve çoğunlukla düzeltilmemiş verilere dayanmaktadır (118). Aynı zaman diliminde yayınlanan bir meta-analizde Lippi ve Henry, aktif sigara içiciliği ile Covid-19 şiddeti arasında anlamlı bir ilişki göstermediğini buldu (OR 1,69 %95 GA 0,41- 6,92); p=0,254) (119). Meta-analizde elde edilen geniş güven aralıkları, çalışmaların heterojenliğinin ve verilerin düşük güvenilirliğinin bir göstergesidir. Birleşik Krallık'ın genel nüfusu üzerinde yapılan

büyük bir araştırma, sigara içmenin yaş ve cinsiyet ayarlamasından sonra artan Covid-19 mortalitesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur (OR 1,25 %95 GA 1,12-1,40) (120). Bununla birlikte, birden fazla ek değişken için düzeltme yapıldıktan sonra, aynı çalışma sigara içmenin Covid-19 mortalitesi için düşük bir risk ile ilişkili olduğunu buldu (OR 0.88 %95 GA 0.79-0.99). Bu sonuçlar; Sigara içme ve Covid-19 bağlamında, yetersiz veri toplama birkaç hatalı sonuca yol açabilir. Sigara içme verileri eksik olan hastalar toplam havuzdan çıkarılmazsa, sigara içenler yanlış temsil edilebilir. Ayrıca entübe veya solunum yetmezliği olan hastalardan doğru öykü almak zordur. Hastalardan elde edilen veriler eksikse ve bu hastalar paydadan çıkarılmazsa, sigara içenlerin ciddi hastalık geliştirme olasılığının daha düşük olduğu konusunda yanlış bir izlenim verebilir. Bu tür hatalara kolaylıkla kapılabilir, özellikle sigaranın etkisinin değerlendirilmesi çalışmanın birincil amacı olmadığında daha sık gerçekleşmektedir. Bir başka açıklama yayınlanmış çalışmaların çoğunun sigara içme süresini (yıl) veya sıklığını (sigara sayısı) bildirmediği, dolayısıyla bunların açıklanamayacağı belirtilmelidir. Ayrıca, çoğu çalışmada eski sigara içenlerin sayısını bildirmemiştir. Hastaların bir kısmının sigarayı ancak yakın geçmişte (örneğin, pandeminin başlamasından sonra veya Covid-19 teşhisi konduktan sonra) bırakması düşünülebilir. Tartışıldığı gibi, hem eski hem de halen sigara içenlerin bu çalışmalara 'sigara içicisi' olarak dahil edilmesi, sigara içen paradoksuna katkıda bulunabilir. Sigara içmenin daha az şiddetli Covid-19 hastalığı ile ilişkili olabileceğini açıklayan birkaç makul biyolojik mekanizma vardır. Birincisi, kolinerjik anti inflamatuvar yolun bir agonisti olan nikotin, Covid-19 'da potansiyel olarak koruyucu bir etki sunabilir (121). Bu aynı zamanda inflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi etmede kullanılmasını açıklayan potansiyel bir açıklamadır. Sigara IL-10, gibi anti-inflamatuvar sitokinleri inhibe etmeden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder, böylece muhtemelen şiddetli Covid-19 'un patofizyolojisinden sorumlu bir antite olan 'sitokin-fırtınası' sendromuna karşı koruma sağlar (121-123). Sigara içenlerde bu sistemik sitokinlerin sürekli baskılanması, hiç sigara içmemiş hastalarla karşılaştırıldığında, bağışıklık tepkilerini daha toleranslı ve dolayısıyla sürekli inflamatuvar uyarılara daha az reaktif hale gelecek şekilde uyarlayabilir (124). İkincisi, sigara içme sırasında üretilen nitrik oksit (NO), akciğerlere girmeden önce hava yolu genişlemesinin ve

filtrasyonunun korunmasında rol oynar (125). NO'nun Sars-CoV-2'nin replikasyonunu ve hücrelere girişini engellediği gösterilmiştir (126). Üçüncüsü, sigara içmek bir anti-inflamatuar protein olan ACE2'yi alt solunum yollarında up regule edebilir. Çalışmamızda hiç sigara kullanmamış 135(%45), daha önceden sigara kullanıp bırakmış 123(%41) ve aktif sigara kullanan 41(%14) hasta vardı. Sigara içimi prognozu etkilemezken, 65 yaş üzeri olmak yoğun bakıma yatış oranını arttırmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakım ünitesine alınan 65 yaş üzeri hasta sayısı 33 (%54)'dü. Aşı olmak ise bu yatış oranını azaltmaktadır. Çalışmamızda 65 yaş üzeri ve aşı olmuş 161 hasta vardı. Bunlardan yoğun bakım ihtiyacı olan 33(%21) hasta varken, yoğun bakım ihtiyacı olmayan 128(%79) hasta vardı (p:0,171). Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda sigara kullanımının literatüre paralel olarak daha az oranda olduğu görüldü(p:0,011). BŞİ 4,5 grup ile BŞİ 1-3 grup arasında sigara kullanımı yönünden fark izlenmedi (p:0,63).

2016'da yayınlanan meta-analizde 24 gözlemsel çalışmadan 9.187.248 deneği içeren obezite ile ARDS/ALI riskleri arasındaki ilişkiyi araştırdı. Meta-analizin sonuçları, obezitesi olan hastalarda ARDS/ALI morbiditesinin normal kiloya göre daha yüksek olduğunu gösterdi. Ek olarak, obezite, özellikle uzun vadede mortalitede olmak üzere ARDS/ALI'ye bağlı mortalitede azalma ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Meta-analizde ARDS/ALI'li obez hastalar için bir hayatta kalma avantajı önerdi ve ortaya çıkan “obezite paradoksu” kavramını destekledi. ARDS/ALI hastalarındaki “obezite paradoksunun” mekanizması net değildi. Obezite ile ARDS/ALI mortalite riski arasındaki ters ilişki için bazı açıklamalar önerilmektedir. İlk olarak, yapılan bir çalışma ARDS'li 1409 hastada plazma biyobelirteç seviyelerini analiz etti ve obez hastaların normal kiloya kıyasla daha düşük proinflamatuar sitokinlere (IL-6, IL-8) ve sürfaktan protein D'ye (alveolar epitel hasarının bir belirteci) sahip olduğunu buldu (127). Ayrıca, bazı hayvan çalışmaları obezite ile ilişkili ALI'de prognozun daha iyi olması kısmen obezite ile ilişkili anormal nötrofil kemo-atraktan tepkisine atfedilebileceğini ileri sürmüştür (128, 129). Başka bir çalışmada IL-6, IL-8 ve SP-D'nin BKİ ile ters orantılı olduğu, vWF'nin ise BKİ ile orantılı olarak arttığı bulundu. Ters ilişkili IL-6, IL-8 ve SP-D seviyeleri, obez hastaların inflamasyonda daha az

tepkiye sahip olabileceğini ve enfeksiyon sırasında daha az alveolar epitel hasarına sahip olabileceğini ve bunun da daha az akciğer hasarına, mortalitede azalmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalar, obezitenin ARDS/ALI gelişimi için bağışıklık ve inflamatuvar yanıtın hazır olabileceğini, ancak doğuştan gelen ARDS/ALI sırasında değişebileceğini ve azaltılabileceğini göstermiştir.

İkinci açıklama olarak obez hastalar, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskinde artış için daha önceden optimal tıbbi tedavi veya agresif tedavi alması, zaten takip altında olmaları sayılabilir (130). Son olarak, obez hastalar, yağ dokusu formundaki ek enerji depoları nedeniyle ARDS/ALI'nin artan katabolik stresine karşı koymak için bir metabolik rezerv sağlayabilir. Obez hastalarda ek enerji depoları ve optimal tıbbi tedaviler, ARDS/ALI'nin daha iyi ve uzun vadeli mortalitesini açıklayabilir. Hastaların yoğun bakım süreçleri takip edilmediğinden dolayı hastaların yatışında 248(%83)i ARDS kriterlerini karşılaştırmasına karşın 3(%1) ölüm gerçekleşti (p: 0,3). BKİ ve BŞİ açısından ölüm oranı anlamlı bulunmadı.

Inoue ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez hastaların pnömoni mortalitesinde normal kilolu hastalara göre (OR 0.7, %95 GA 0.5-0.8) azalma olduğunu bulmuşlardır, bu azalma yaşa ve diyabet varlığına göre ayarlandıktan sonra korunmuştur (131). Corrales ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışması bu verilere karşılık gelir ve kanıtlanmış bakteriyel pnömonisi olan hastalarda obezitenin 30 günlük mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu gösterir, bu da yine çok değişkenli analizde korunur (OR 0.88, %95 GA 0.81- 0.96) (132). Çalışmalar, obez bireylerin hem doğal hem de adaptif bağışıklığın işlevine katılan adipositler tarafından üretilen bir protein hormonu olan leptinin serum düzeylerinin arttığını göstermiştir (133). Leptinin makrofajik aktiviteyi, nötrofil kemotaksisini, doğal öldürücü hücrelerin sitotoksitesini ve T-hücreleri ve B-hücreleri lenfopoezisini arttırdığı ve bunların hepsinin bakteriyel klirensi artırmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (134). Bu nedenle, artan leptin düzeylerinin obez bireylerin bağışıklık tepkisini artırmaya yardımcı olabileceği ve belki de enfeksiyona karşı koruyucu bir rol olarak hizmet edebileceği varsayılabilir. Ayrıca tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), inflamatuvar ve immün yanıtlarda kritik bir rol oynayan potansiyel bir proinflamatuvar sitokindir. Puren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF- α 'nın plazma seviyesinin pnömoni

şiddetinin bir belirtici olduğunu vurguladı. Yağ dokusunun çözünür TNF- α reseptörleri ürettiği bilinmektedir. Bunun prognozda önemli olabileceği belirtildi (135). Hem inflamasyonun rolü hem de obezitenin immünolojik etkileri ilgi çekici çalışma alanlarıdır ve klinik etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Çalışmamızda ve daha önceki bahsedilen çalışmalarda BKİ ile Covid-19 enfeksiyonu arasında ilişki bulunamaması veya diğer çalışmalarda aykırı olarak obezite lehine daha iyi sonuçların bulunması bu sebeplerle açıklanabilir. Biz diğer olası tanıları dışlamak için bütün olguların Covid-19 PCR (+) olan vakalardan seçtik(bu da bizim sonuçları etkileyen bir diğer faktör olabilir). Dolayısıyla hastaların negatiflik pozitiflik oranlarını değerlendiremedik.

Covid-19 hastalarında ölüm oranı, virüsün neden olduğu "sitokin fırtınası"nın varlığıyla ilişkilendirilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi, ARDS'nin şiddetlenmesine ve çoklu organ yetmezliği ve ölüme sonuçlanan yaygın doku hasarına yol açar. Covid-19 enfeksiyonuna, "sitokin fırtınası" olarak bilinen olayda büyük miktarda proinflamatuvar sitokin salınımı ile agresif bir inflamatuvar yanıt eşlik eder. Sars-CoV-2 virüsüne karşı konakçının bağışıklık tepkisi hiperaktiftir ve aşırı inflamatuvar reaksiyona neden olur. Covid-19 hastalarından alınan sitokin profillerini analiz eden birkaç çalışma, sitokin fırtınasının doğrudan akciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği ve ciddi Covid-19'un olumsuz prognozu ile ilişkili olduğunu öne sürdü (123,136-140).

Bağışıklık sistemi, çeşitli patojenlere yanıt verebilen mükemmel bir mekanizmaya sahiptir. Normal anti-viral bağışıklık tepkisi, bağışıklık sisteminin enflamasyon yollarının aktivasyonunu gerektirir; ancak konağın bağışıklık sisteminin anormal veya abartılı tepkisi kontrolsüz kaldığı takdirde ciddi hastalığa neden olabilir (141). Sitokinler, inflamatuvar sürecin önemli bir parçasıdır. Sitokinler, doğuştan gelen makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve adaptif T ve B lenfositleri dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücreleri tarafından üretilir. Viral bir enfeksiyona karşı doğuştan gelen bir bağışıklık tepkisi sırasında, patern tanıma reseptörleri (PRR'ler), istilacı virüsün karakteristiği olan farklı moleküler yapıları tanır. Bu moleküler yapılar, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler)

olarak adlandırılır. PAMP'lerin PRR'lere bağlanması, istilacı virüse karşı inflamatuvar yanıtın başlamasını tetikleyerek, birkaç sinyal yolunun ve ardından konağın virüse karşı bağışıklık tepkisinde yer alan çeşitli ürünlerin üretiminden sorumlu genlerin ekspresyonunu indükleyen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır, bunlar arasında birkaç pro-inflamatuvar sitokini kodlayan genler vardır. PRR'ler tarafından aktive edilen başlıca transkripsiyon faktörleri nükleer faktör κ B, aktivasyon proteini 1, interferon yanıt faktörleri üç ve yedidir. Bu transkripsiyon faktörleri, inflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve adezyon moleküllerini kodlayan genlerin ekspresyonunu indükler. Bu olaylar dizisi, lökositlerin ve plazma proteinlerinin, tetikleyici enfeksiyonla mücadeleye hizmet eden çeşitli efektör işlevleri yerine getirdikleri enfeksiyon bölgesine toplanmasıyla sonuçlanır (142). Doğuştan gelen immün yanıtın en önemli proinflamatuvar sitokinlerinden üçü IL-1, TNF- α ve IL-6'dır. Doku makrofajları, mast hücreleri, endotelial ve epitel hücreleri, doğuştan gelen bağışıklık tepkisi sırasında bu sitokinlerin ana kaynağıdır. "Sitokin fırtınası", IL-6, IL-1, TNF- α ve interferon dahil olmak üzere farklı proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerindeki ani akut artıştan kaynaklanır. Sitokinlerdeki bu artış, makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinin dolaşımdan enfeksiyon bölgesine akmasına neden olur ve endotelial hücre-hücre etkileşimlerinin kararsızlaşmasından, damar bariyerinin, kılcal damarın hasar görmesinden kaynaklanan insan dokusu üzerinde yıkıcı etkiler yaratır (hasar, yaygın alveoler hasar, çoklu organ yetmezliği ve nihayetinde ölüm). Akciğer hasarı, akut akciğer hasarına veya daha şiddetli ARDS formuna ilerleyebilen sitokin fırtınasının bir sonucudur (143). Düşük oksijen doygunluğu seviyelerine yol açan ARDS, Covid-19 'da önemli bir ölüm nedenidir.

Sitokin fırtınası (CS), yoğun bakıma kabul gerektiren ve oldukça yüksek mortaliteye sahip, hayati tehlike arz eden kritik bir durumdur. Sitokin fırtınası, aşırı sistemik inflamasyon, hiperferritinemi, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezliğinin klinik bir sunumu ile karakterizedir ve tedavi edilmezse ölüme yol açar. Sitokin fırtınasının klinik bulguları, IL-1, IL-6, IL-18, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisine atfedilir. Hastalarının serumunda hem pro-inflamatuvar sitokinler (örn. IL-1, IL-6 ve TNF- α) hem de anti-inflamatuvar sitokinler (örn. IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti) yükselir. Sitokin fırtınasının etkileşimine

ana katkıda bulunanlar IL-6 ve TNF- α 'dır (64). Sitokin fırtınası influenza H5N1 virüsü (144,145), influenza H1N1 virüsü ve Covid-19 ile yüksek oranda ilişkili iki koronavirüs dahil olmak üzere birçok viral enfeksiyonda bildirilmiştir; “Sars-CoV” ve “Mers-CoV” (145-148).

Covid-19 'lu hastalar için, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) vakalarında beyaz kan hücrelerinin, nötrofillerin yanı sıra prokalsitonin, C-reaktif protein ve diğer inflamatuvar indeks seviyeleri, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) olmayan vakalara göre önemli ölçüde daha yüksektir (137,149). Çalışmamızda tedavi başarısızlığı Grup 1'de 1. gün, 3-5. gün ve taburculuk öncesinde alınan kan değerlerinden lenfopeni, LDH , D-dimer, ferritin ve prokalsitonin Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0.05$). Bu laboratuvar özellikleri, Covid-19 hastalarında ciddi hastalık ile ilişkili olmasına rağmen, ileri lojistik regresyon analizinde anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Bugüne kadar birçok klinik çalışmada Covid-19 'daki inflamatuvar bozukluklar (kemokinlerde yetersiz) bildirilmiştir. Covid-19, özellikle ağır hastalığı olan hastalarda lenfosit sayısında azalmaya ve C reaktif protein (CRP) artışına neden olma eğilimindedir (139, 150-153). T lenfositlerinin (T hücresi) ana alt grupları (CD3+ CD4+ T hücresi ve CD3+ CD8+ T hücreleri) Covid-19 'da azalır ve ciddi vakalarda önemli ölçüde daha düşüktür (137, 151, 152, 154-156); ancak bazı çalışmalarda tartışmalı sonuçlar da bildirilmektedir (150, 157). Diğer bağışıklık hücrelerinin sonuçları olarak; B hücresi ve doğal öldürücü (NK) hücre açısından son araştırmalarda daha fazla tutarsızlığa sahiptir. IL-6'nın tüm çalışmalarda arttığı gözlemlendi ve yalnızca bir çalışma IL-10'un yükselmediğini gösterdi. Xiong ve ark. Sars-CoV-2'nin lenfositlerde apoptozu ve P53 sinyal yolunu (hücrenin hayatta kalmasından sorumlu yollardan biri) aktive edebileceğini keşfetmek için transkriptom veri seti yaklaşımını önermektedir (158). Chen ve meslektaşlarından oluşan başka bir ekip, lenfopeni mekanizmalarını inceledi (159). Onların sonuçları, Sars-CoV-2'nin dalaklarda ve lenf düğümlerinde CD169+ makrofajları enfekte ettiğini ve dalak nodül atrofisi ve lenf folikülü tükenmesi gibi lenfoid doku hasarına yol açtığını göstermektedir. CD169+ makrofajlar, yüksek Fas ekspresyon eder ve

Fas/FasL etkileşimleri yoluyla aktivasyon kaynaklı hücre ölümüne (AICD) neden olur. Ayrıca, Sars-CoV-2, doğrudan lenfosit nekrozunu teşvik etmek için TNF- α ve IL-1 β değil, IL-6 üretmek üzere makrofajları seçici olarak indüklemiştir. Periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC'ler) analizi, Sars-CoV-2'nin yapısal olmayan proteini (nsp) 9 ve nsp10'unun IL-6/IL-8 üretimini teşvik etmek için NKRF'yi (NF-KB baskılayıcı) hedeflediğini ortaya koydu (160). Sonuç olarak, nötrofilleri toplar ve kontrol edilemeyen konakçı inflamatuvar yanıtını indükler. Sars ve Covid-19 genel olarak TNF- α 'nın yükseltilmesine yol açmaz, ancak IL-6 ve IL-10'daki artış Covid-19 'da daha yaygındır. IL-6, nötrofillerin kemotaksisi ve lenfosit nekrozu dahil olmak üzere Covid-19 'un patolojisinde çok önemli bir rol oynar. Daha da önemlisi, Covid-19 sitotoksik lenfositlerin tükenmesine neden olabilir.

Çalışmamızda da literatüre uygun olarak tedavi başarısızlığı Grup 1'de lenfopeni ve akut faz reaktanlarının yüksekliği daha fazla görüldü.

Çalışmamızda yatış anındaki saturasyon düşüklüğü ve sat\FiO2 oranının düşük olması yoğun bakıma yatırılmak için en önemli kriterlerden biriydi (tablo 12). PA AC grafisindeki infiltrasyon artışı solunum yetmezliğini derinleştirerek yoğun bakım sürecini hızlandırmaktadır. FiO2<235 olan 66 hastanın 59 (%89) tanesinde bilateral infiltrasyon vardı (p: 0,22). Ayrıca şiddetli Covid-19 hastalığı ateş anlamlı bir belirteçti (p:0,011).

Nazal kanul kullanımı ve Pulse steroid verilmesi tedavi başarısızlığı olan grupta fazla olmasının nedeni başlangıçta hastanın kliniğinin daha ağır ve semptom yükünün daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca bu, covid hastalarında sitokin salınımına bağlı hasarın büyüklüğü ile açıklanabilir. Çalışmamızda en sık ilk beş semptom sırasıyla halsizlik (%66), öksürük (%57), nefes darlığı (%55), ateş (%34) ve myalji (%29) idi. Sonuçlarımız literatur ile paralellik göstermektedir(124). Diyare semptomunun kötü prognostik neden olmasının hastaların sıvı ve elektrolit kaybını arttırarak yoğun bakım sürecini hızlandırdığını düşünmekteyiz (Tablo 12). Covid-19 kliniğinde yatış gün süresinin uzun olmasının iyi prognoz olması yoğun bakım yatışlarının dahil edilmemesinden kaynaklandığını düşünüyoruz (Tablo 13).

Aşı perspektifinden bakılırsa; Nispeten etkisiz aşılarla bağı olarak etkisiz antikor üretimi, yetersiz doz sayısı ve aşılama sonrası süre de aşılama sonrası enfeksiyonların patogeneğinde rol oynar (161). Bu süre içinde koruyucu bağışıklık oluşamayacağından, aşının ilk dozunu takip eden ilk 14 gün içinde enfekte olmak olağandışı değildir (162,163). Örneğin, Pfizer Covid-19 aşısının Covid-19 enfeksiyonunu önlemede ikinci dozdan önce sırasıyla %52,4 ve bir hafta sonra %90.5 etkinliği olduğu tahmin edilmektedir (164). Aynı şekilde Sinovac ve Biotech aşısı 2 dozdan 14 gün sonra Brezilya’da %50-78 Endonezya’da %65 etkili olduğunu, Astra Zeneca aşısı 2 dozdan 14 gün sonra %70 düzeyinde etkinlik bildirdi (165). Bazı araştırmalar, Moderna ve Pfizer mRNA aşılarının, ikinci dozdan 7-14 gün sonra semptomatik Sars-CoV-2 enfeksiyonunu önlemede %95’e varan etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (166, 167). Sars-CoV-2 enfeksiyonundaki immünolojik arka plana bakıldığında, hafıza T ve B hücreleri kesinlikle bir dereceye kadar korumaya katkıda bulunur, ancak serum nötralize edici antikorların koruyucu rolünü destekleyen güçlü kanıtlar vardır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar gibi koruyucu antikor üretme kapasitesi azalmış bazı kişiler de bu virüsle doğal olarak enfekte olduktan veya her iki aşı dozunu aldıktan sonra bile enfekte olmaya duyarlıdır (168-170). Göreceli olarak etkisiz aşılar nedeniyle etkisiz antikor üretimi, yetersiz doz sayısı ve aşılama sonrası süre de aşılama sonrası enfeksiyonların patogeneğinde rol oynar (162). Bu süre içinde koruyucu bağışıklık oluşamayacağından, aşının ilk dozunu takip eden ilk 14 gün içinde enfekte olmak olağandışı değildir (163, 164). Çalışmalar, aşılama sonrası Covid-19 enfeksiyonunun, aşılanmamış bireylerdeki enfeksiyonlardan daha az sıklıkla hastaneye yatış ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul gerektirdiğini göstermiştir (171). Bununla birlikte, genellikle aşılama sonrası, aşırı takip eden ilk 14 gün içinde, antikorların etkili koruyucu bağışıklık geliştirmesi ve üretmesi için zamana sahip olmadan önce enfekte olması aşılama öncesi veya sonrası olarak kesin enfeksiyon tarihini belirlemeyi zorlaştırır (172). Aşılanmanın Sars-CoV-2 enfeksiyonlarını tamamen önlemediği, ancak daha az hastaneye yatış ve daha az yoğun bakım ünitesi bakım ihtiyacı ile gösterildiği gibi daha az morbidite ve mortaliteye yol açacağı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda da literature uygun olarak 2 doz aşılama sonrası mortalite, entübasyon, YBÜ’ye kabul edilme oranların anlamlı olarak azaldığı bulundu (Tablo 10). Aşı olmayan grubun yoğun

bakıma yatış insidansının artmış olduğu görüldü. Aşı olmak ise yoğun bakım ihtiyacını azaltmaktadır(p:0,023). Çalışmamızda 65 yaş üzeri ve aşı olmuş 161 hasta vardı. Bunlardan yoğun bakım ihtiyacı olan 33 (%21) hasta varken, yoğun bakım ihtiyacı olmayan 127 (%79) hasta vardı (p:0.77). Çalışmamızda BKİ 30'un üstünde olan 26 hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişti (p:0.88). Bunlardan 13 (%50)'ü aşı olmamıştı, kalan 13 (%50)'ü ise en az 2 doz aşı olmuştu. BŞİ 4,5 mortalite yüksek grubunda olan 22 hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişti (p:0.23). Bunlardan 13 (%59) 'ü en az 2 doz aşı olmuştu, kalan 9(%41)'u ise aşı olmamıştı. BKİ ile mortalite arasındaki farklı sonuçlar değişken olmakla beraber, başka derecelendirme sistemleri ile BKİ karşılaştırma ihtiyacı doğmuştur.

Bu bağlamda bizim çalışmamızda Covid-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaları prognostik açıdan BKİ ile BŞİ arasında karşılaştırma yapmak için tasarladık. BŞİ bazı hastalıklarda çalışılmıştır. Covid-19 hastalığında prognoz ve BŞİ ilişkisi orijinal bir çalışmadır. Prognostik açıdan BKİ ve BŞİ arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, çalışmanın tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması yer almaktadır.

6. SONUÇLAR

BŞİ 1-3 ve BŞİ 4,5 grupları arasında yoğun bakıma yatış oranının değişmediği görüldü. BKİ ve BŞİ'nin yoğun bakıma nakil ile ilişki kurulamadı..

Covid-19 hastaları, hastaneye kabulünde akut inflamasyon belirteçleri(D Dimer, LDH, prokalsitonin ve ferritin yüksekliği ile lenfopeni ve platelet düşüklüğü) yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda yüksek bulundu.

BŞİ 4,5 grubunda NİMV kullanımının daha yüksek olduğunu gördük.

FİO2'nin düşük ve radyolojik görüntülemelerinde bilateral akciğer infiltrasyonu olan olguların BŞİ'den bağımsız olarak yakın takip edilerek yoğun bakım ünitesine gidebilecekleri akılda tutulmalıdır.



KAYNAKLAR

1. SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü(7 Aralık 2020).COVID-19 Genel Bilgiler epidemiyoloji ve tanı. Erişim tarihi 7 Aralık 2020.
2. WHO (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Erişim tarihi 02.12.2020. <http://covid19.who.int>.
3. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. World Health Organization: Technical Report Series. In WHO Technical Report Series; 2000.no. 894.
4. Tsai AG, Wadden TA (2013) In the clinic: obesity. *Ann Intern Med* 159(5):ITC3-1–ITC3-15; quiz ITC3-16.
5. Falagas ME, Kompoti M (2006) Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 6(7):438–446
6. Farmakiotis D (2013) Obesity and serious infections. *Ann Intern Med* 159(12):859.
7. Power K, Davies MM, Hargest R, Phillips S, Torkington J, Morris C (2014) A case–control study of risk factors for wound infection in a colorectal unit. *Ann R Coll Surg Engl* 96(1):37–40.
8. M. C. Harpsøe et al., Body mass index and risk of infections among women in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 183, 1008–1017 (2016).
9. I. Baik et al., A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch. Intern. Med.* 160, 3082–3088 (2000).
10. Christakoudi S, Tsilidis Konstantinos K, Muller, D C, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K Söderberg S, Häggström C, Pischon T, Dahm Christina C, Zhang J(2020-09-03). A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Scientific Reports.* 10 (1): 14541. Doctors expose BMI shortcomings. *London Evening Standard.* Evening Standard Limited. 2006-01-18. Retrieved 2013-09-12.
11. 'New study supports body shape index as predictor of mortality'. *EurekAlert!*. Retrieved 2019-06-25.
12. Nevill Alan M, Stewart Arthur D, Olds Tim; Holder, Roger (2006). Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI *American Journal of Physical Anthropology.* 129 (1): 151–156.
13. Bigaard Janne, Frederiksen Kirsten, Tjønneland Anne, Thomsen Birthe Lykke, Overvad Kim, Heitmann Berit Lillenthal, Sørensen Thorkild I.A. (July 2004). Body Fat and Fat-Free Mass and All-Cause Mortality *Obesity Research.* 12 (7): 1042–1049.
14. Ahima, R. S.; Lazar, M. A. (2013-08-23). The Health Risk of Obesity--Better Metrics Imperative. *Science.* 341 (6148): 856–858.
15. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* (2011) 8:e1001053.
16. Sun Y, Wang Q, Yang G, Lin C, Zhang Y, Yang P. Weight and prognosis for influenza A(H1N1)

pdm09 infection during the pandemic period between 2009 and 2011: a systematic review of observational studies with meta-analysis. *Infect Dis.* (2016) 48:813–22.

17. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, Barboza P, Epidemic Intelligence Team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill.* (2009) 14:19309.

18. Venkata C, Sampathkumar P, Afessa B. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza infection: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* (2010) 85:798–805. Thompson DL, Jungk J, Hancock E, Smelser C, Landen M,

19. Nichols M, et al. Risk factors for 2009 pandemic influenza A (H1N1)-related hospitalization and death among racial/ethnic groups in New Mexico. *Am J Public Health.* (2011) 101:1776–84.

20. Emili Díaz, Alejandro Rodríguez, Ignacio Martín-Loeches, Leonardo Lorente, María del Mar Martín, Juan Carlos Pozo, Juan Carlos Montejo, Angel Estella, Ángel Arenzana, Jordi Rello, Impact of Obesity in Patients Infected With 2009 Influenza A(H1N1), *Chest* 2011 (2):382-386.

21. Afsar B, Elsurur R, Kirkpantur A. Body shape index and mortality in hemodialysis patients. *Nutrition.* 2013 Oct;29(10):1214-8

22. Dietz W, Santos - Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID - 19 Mortality. *Obesity.* 2020 Apr 1.

23. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity: the “Achilles heel” for COVID-19? *Metabolism-Clinical and Experimental.* 2020 Apr 27.

24. Ulu Kilic A, Kara F, Alp E, Doganay M. New threat: 2019 novel Coronavirus infection and infection control perspective in Turkey. *North Clin Istanbul* 2020;7(2):95–98

25. Kozak R, Prost K, Yip L, Williams V, Leis JA, Mubareka S. Severity of coronavirus respiratory tract infections in adults admitted to acute care in Toronto, Ontario *J Clin Virol.* 2020 May;126:104338.

26. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 2006;66:193–292.

27. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (Covid-19; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* 2020;63:119–24.

28. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P et al Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding 2020 Feb 22;395(10224):565-574. Epub 2020 Jan 30.

29. Yang L, Liu S, Liu J et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume 5, Article number: 128 (2020)

30. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 2000, 87, E1–E9.

31. De Wilde A.H, Snijder E.J, Kikkert M, van Hemert M.J. Host Factors in Coronavirus Replication. In *Roles of Host Gene and Non-Coding RNA Expression in Virus Infection*; Tripp, R.A., Tompkins, S.M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; pp. 1–42

32. Li, F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016, 3,

237–261.

33. Wrapp D, Wang N, Corbett K.S, Goldsmith J.A, Hsieh C.-L, Abiona O, Graham B.S, McLellan J.S. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *bioRxiv* 2020.
34. Zhou Q, Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with BOAT1. *bioRxiv* 2020.
35. Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia *N Engl J Med.*2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
36. Weier Wang, MB, Jianming Tang, Fangqiang Wei et al Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019- nCoV) in Wuhan, China *J Med Virol.* 2020 Apr; 92(4): 441–447.published online 2020 Feb 12.
37. Courtney B Crayne, Sabrin Albeituni, Kim E Nichols et al.The Immunology of Macrophage Activation Syndrome *Front Immunol.*2019 Feb 1;10:119.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.*Lancet.* 2020 2-8 May; 395(10234): 1417–1418. Published online 2020 Apr 21.
39. Mangalmurti N and Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19 Immunity. 2020 Jul 14; 53(1): 19–25. Published online 2020 Jun 28.
40. Cevik M, Bamford CGG, Ho A.COVID-19 pandemic a focused review for clinicians.*Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul; 26(7): 842–847. Published online 2020 Apr 25.
41. Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH et al.Virology. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology* 2007 Oct25;367(2):367-74.
42. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. Covid-19 transmission dynamics should inform policy.September 2020 *Clinical Infectious Diseases* 73
43. European Center For Disease prevention and Control. Surveillance Definitions forCOVID-19.2020.<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>.
44. Klompas M, Baker MA,Rhee C.Airborne Transmission of Covid-19: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA.*2020 Jul 13.
45. Centers for disease control and prevention. How COVID-19 spreads. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>.
46. Centers for disease control and prevention.scientific brief : SARS CoV 2 and potential airborne transmission. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov2.html>.
47. Tay MZ,Poh CM, Rénia L,MacAry PA,et al.The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.*Nat Rev Immunol.* 2020 Apr 28 : 1–12.
48. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H,et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer.*J Thorac Oncol.*2020 May;15(5):700-704.
49. Zhang B, ZhoU X, Zhu C et al Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19.*Front. Mol. Biosci.*, 03 July 2020

50. Gu j, Korteweg C.Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol.2007 Apr;170(4):1136-47.
51. Martines RB,Ritter JM. et al. Pathology and Pathogenesis of Covid-19 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States Emerg Infect Dis. 2020 Sep;26(9):2005-2015.
52. Zeng Z, Xu L, Xie XY et al. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. Histopathology. 2020 Nov;77(5):823-831.
53. Fox se, Akmatbekov, Harbert jl et al Lancet Respir Med. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. 2020 Jul;8(7):681-686.
54. Zaim S,Chong JH, Sankaranarayanan V. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol. Published online 2020 Apr 28.
55. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):831-840.
56. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China JAMA Cardiol.2020 Jul. Jul 1;5(7):831-840.
57. Cai Q,Huang D, Yu H et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol. 2020 Sep;73(3):566-574
58. Bangash M, Owen A, Alderman JE et al.COVID-19 recovery: potential treatments for post-intensive care syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Nov;8(11):1071-1073.
59. Gupta A, Madhavan M et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine volume 26, pages1017–1032 (2020)
60. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV et al. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2158-2160.
61. Sole FD, Farcomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. First published: 09 August 2020
62. SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü(12 Şubat 2022).COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. Erişim tarihi 12 Şubat 2022.
63. Thompson S, Bohn MK, Mancini N. IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. From the journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). Published by De Gruyter October 7, 2020
- 64.Wong HFY, Lam HYS Fong AH. et al Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19.Multicenter Study Radiology.2020 Aug;296(2):E72-E78.Epub 2020 Mar 27
65. Prokop M, Everdingen WV,Vellinga TVR.CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluationRadiology. 2020 Apr 27 : 201473.
66. SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Hastalarında Covid-19'ye Yönelik Tedavi(12 nisan 2022) Erişim tarihi 12 nisan 2022
67. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
68. D. Withrow; D. A. Alter (2011). The economic burden of obesity worldwide: a systematic review

of the direct costs of obesity., 12(2), 131–141.

69. Connor B. Weir; Arif Jan. Last Update: June 29, 2021. BMI Classification Percentile And Cut Off Points

70. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1723-1725.

71. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature review endocrinology*. Volume 16 march 2020

72. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS ONE* 2012;7:e39504.

73. Calderón-García JF, Roncero-Martín R, Rico-Martín S. et al. Effectiveness of Body Roundness Index (BRI) and a Body Shape Index (ABSI) in Predicting Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov; 18(21): 11607. Published online 2021 Nov 4

74. Bouchi R, Asakawa M, Ohara N, et al. Indirect measure of visceral adiposity ‘A Body Shape Index’ (ABSI) is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4:e000188.

75. Song X, Jousilahti P, Stehouwer CD, et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:1298–302.

76. Pugliese G, Liccardi A, Graziadio C et al. *International Journal of Obesity* volume 46, pages 449–465 (2022). Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition.

77. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772–83

78. Ziegler-Heitbrock HW, Wedel A, Schraut W, Strobel M, Wendelgass P, Sternsdorf T, et al. Tolerance to lipopolysaccharide involves mobilization of nuclear factor kappa B with predominance of p50 homodimers. *J Biol Chem*. 1994;269:17001–4.

79. Papathanassoglou E, El-Haschimi K, Li XC, Matarese G, Strom T, Mantzoros C. Leptin receptor expression and signaling in lymphocytes: kinetics during lymphocyte activation, role in lymphocyte survival, and response to high fat diet in mice. *J Immunol*. 2006;176:7745–52.

80. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, Sion B, Vasson MP. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol*. 2001;69:414–8.

81. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. A role for leptin in sustaining lymphopoiesis and myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:2017–21

82. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol*. 2000;199:15–24.

83. Trischitta V, Brunetti A, Chiavetta A, Benzi L, Papa V, Vigneri R. Defects in insulinreceptor

- internalization and processing in monocytes of obese subjects and obese NIDDM patients. *Diabetes*. 1989;38:1579–84
84. Stentz FB, Kitabchi AE. Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from in vitro studies. *Curr Drug Targets*. 2003;4:493–503.
85. Stentz FB, Kitabchi AE. Hyperglycemia-induced activation of human T-lymphocytes with de novo emergence of insulin receptors and generation of reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335:491–5.
86. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Tolllike receptor 4. *J Biol Chem*. 2001;276:16683–9
87. Nave H, Beutel G, Kielstein JT. Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:14–5.
88. Frydrych LM, Bian G, O’Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. 2018;104:525–34
89. Dixon A E, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018;12(9):755-767. Published online 2020 May 19.
90. Lighter J., Phillips M., Hochman S. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission [published online ahead of print April 9, 2020]
91. ICNARC report on COVID-19 in critical care. 2020. www.icnarc.org.
92. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (Covid-19) requiring invasive mechanical ventilation.
93. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. 2020.
94. Qingxian C., Fengjuan C., Fang L. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China (3/13/2020) 2020. <https://ssrn.com/abstract=3556658> *Lancet*. Accessed June 18, 2020.
95. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City [preprint April 11, 2020] *medRxiv*.
96. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City [published online ahead of print April 17, 2020]
97. Carl J Lavie, Douglas B Coursin, Micah T Long *Mayo Clin Proc*. 2021 Mar;96(3):518-520. Epub 2021 Jan 26. The Obesity Paradox in Infections and Implications for COVID-19
98. Naderi N., Kleine C.E., Park C. Obesity paradox in advanced kidney disease: from bedside to the bench. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):168–181
99. Chittal P., Babu A.S., Lavie C.J. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD*. 2015;12(1):14–18.

100. Keller K., Hobohm L., Münzel T. Survival benefit of obese patients with pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(10):1960–1973.
101. Vaccines and related biological products advisory committee meeting. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine FDA Briefing Document. Sponsor: Pfizer and BioNTech. December 10, 2020.
102. Baguma S et al, Factors Associated With Mortality Among the COVID-19 Patients Treated at Gulu Regional Referral Hospital: A Retrospective Study *Front Public Health.* 2022; 10: 841906. Published online 2022 Apr 11
103. Reilev M, Kristensen KB, Pottegaard A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 9,519 cases with a positive RT-PCR test for Covid-19 in Denmark: a nationwide cohort 2020
104. Alam MR, Kabir MR, Reza S. Comorbidities might be a risk factor for the incidence of COVID-19: evidence from a web-based survey of 780,961 participants. *medRxiv.* 2020: 2020.06.22.20137422
105. Xinrui Rao The importance of overweight in COVID-19 A retrospective analysis in a single center of Wuhan, China *MD medicine (Baltimore).* 2020 Oct 23; 99(43): e22766. Published online 2020 Oct 23. 33120785
106. Fresán U, Guevara M, Elía F et al (2021) Independent role of severe obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity* 29:29–37.
107. Michaela R. Anderson, Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in Covid-19 Infection A Retrospective Cohort Study.
108. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al, 2001, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* ve 56:M146-56 Michaela R. Anderson, Body Mass Index and Risk for Intubation.
109. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Pr.
110. Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, et al. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *J Am Geriatr Soc.* 2014 ve doi:10.1111/jgs.12652, 62:253-60. [PMID: 24428349].
111. Brummel NE, Bell SP, Girard TD, et al. Frailty and subsequent disability and mortality among patients with critical illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 ve 196:64-72.
112. Brandenberger C, Kling KM, Vital M, et al. The role of pulmonary and systemic immunosenescence in acute lung injury. *Aging Dis.* 2018 ve 9:553-565.
113. Nanina Anderegg, corresponding author^{1,2} Radoslaw Panczak,¹ Matthias Egger,^{1,3,4} Nicola Low,¹ and Julien Riou^{1,2}. Survival among people hospitalized with COVID-19 in Switzerland: a nationwide population-based analysis *Logo of bmcmmedicine BMC Med.* 2022 ve 20:.
114. World Health Organisation. Smoking and COVID-19. Available: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19?fbclid=IwAR0NmuZsrmF6kMUKM-0KMes4KpMAOsGqtsZQFi5osWC8fxeUCn_NfTo4j8U [Accessed 28 May 2020]. Google.

115. U.S Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: daily roundup, 2020. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-april-28-2020?fbclid=IwAR0qhdI0YUvmt7a2-nXKDwMWkzKYSbWMFQ>.
116. covid-19., The Economist Smokers seem less likely than non-smokers to fall ill with.
117. Aune E, Røislien J, Mathisen M, et al. The “smoker’s paradox” in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med* 2011 ve 9:97.
118. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020 ve 18:20.
119. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020 ve 75:107–8.
120. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature* 2020.
121. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003 ve 421:384–8.
122. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med* 2003 ve 9:125–34. doi:10.1007/BF03402177.
123. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020 ve 46:846–8.
124. Garufi G, Carbognin L, Orlandi A, et al. Smoking habit and hospitalization for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-related pneumonia: the unsolved paradox behind the evidence. *Eur J Intern Med* 2020 ve 77:121–2.
125. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 2002 ve 4:341–8.
126. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, et al. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005 ve 79:1966–9. ...
127. Stapleton RD, Dixon AE, Parsons PE, Ware LB, Suratt BT; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network. The association between BMI and plasma cytokine levels in patients with acute lung injury. *Chest*. 2010;138:568–77. 10.1378/chest.10-0014
128. Kordonowy LL, Burg E, Lenox CC, Gauthier LM, Petty JM, Antkowiak M, et al. Obesity is associated with neutrophil dysfunction and attenuation of murine acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 ve 10.1165/rcmb.2011-0334OC, 47:120–7.
129. Ubags ND, Burg E, Antkowiak M, Wallace AM, Dilli E, Bement J, et al. A comparative study of lung host defense in murine obesity models. Insights into neutrophil function. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 ve 10.1165/rcmb.2016-0042OC, 55:188–200.
130. Schenkeveld L, Magro M, Oemrawsingh RM, Lenzen M, Lenzen M, de Jaegere P, et al. The influence of optimal medical treatment on the 'obesity paradox', body mass index and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: a pro.

131. Inoue Y, Koizumi A, Wada Y, et al. Risk and protective factors related to mortality from pneumonia among middle aged and elderly community residents: the JACC Study. *J Epidemiol* 2007 ve 17:194–202.
132. Corrales-Medina VF, Valayam J, Serpa JA, et al. The obesity paradox in community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Infect Dis* 2011 ve e54–e57, 15:.
133. Iikuni N, Lam QL, Lu L, et al. Leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev* 2008 ve 70–79, 4:.
134. Lam QL, Lu L. Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 2007 ve 1–13, 4:.
135. Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995 ve 10.1378/chest.107.5.1342., 107:1342–1349. doi:.
136. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
137. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al.. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. (2020) 130:2620–9. 10.1101/2020.02.16.20023903.
138. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al.. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. (2020) 92:791–6. 10.1002/jmv.25770.
139. Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. (2020) 43:203–8. 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
140. Sun D, Li H, Lu X, Xiao H, Ren J, Zhang F-R, et al.. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr*. (2020) 19:1–9. 10.1007/s12519-020-00354-4.
141. Braciale T, Hahn Y. Immunity to viruses. *Immunol Rev*. (2013) 255:10.1111/imr.12109. 10.1111/imr.12109.
142. Thompson M, Kaminski J, Kurt-Jones E, Fitzgerald K. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*. (2011) 3:920–40. 10.3390/v3060920.
143. Shimizu M. Clinical features of cytokine storm syndrome. In: Cron R, Behrens E. editors. *Cytokine Storm Syndrome*. Cham: Springer ve 10.1007/978-3-030-22094-5_3, (2019). 31–42.
144. Ishikawa T. Clinical preparedness for cytokine storm induced by the highly pathogenic H5N1 influenza virus. *J Pharmacogenom Pharmacoproteomics*. (2012) 3:e131.
145. Kalaiyarasu S, Kumar M, Senthil Kumar D, Bhatia S, Dash SK, Bhat S, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus induces cytokine dysregulation with suppressed maturation of chicken monocyte-derived dendritic cells. *Microbiol Immunol*. (2016) 60:687–.
146. Woo P, Tung E, Chan K, Lau C, Lau SKP, Yuen K-Y. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis*. (2010) 201:346–53. 10.1086/649785.

147. Lau S, Lau C, Chan K, Li C, Chen H, Jin D-Y, et al.. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen.*
148. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* (2017) 39:529–39. 10.1007/s00281-017-0629-x.
149. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382:1708–20. 10.1056/NEJMoa2002032.
150. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al.. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* (2020). 10.2139/ssrn.3541136. [Epub ahead of print].
151. Zilong L, Ruyuan H, Wenyang J, Tao F, Qing G. Clinical characteristics and immune function analysis of COVID-19. *Med J Wuhan Univ.* (2020) 41:529–32. 10.14188/j.1671-8852.2020.0126.
152. Jing X, Ming-feng H, Feng-de Z, Ting Z, Lei M. Clinical manifestations and sero-immunological characteristics of 155 patients with COVID-19. *Chin J Nosocomiol.* (2020) 30:2261–5. 10.11816/cn.ni.2020-200577.
153. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al.. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* (2020) 146:110–8. 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
154. Guohua L, Ling L, Min H, Haibiao L, Peifeng K, Zishao Z, et al. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19. *J Chong Med Univ.* (2020). 10.13406/j.cnki.cyx.002465.
155. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al.. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* (2020) 189:428–37. 10.1111/bjh.16659.
156. Xu B, Fan C-y, Wang A-l, Zou Y-l, Yu Y-h, He C, et al.. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* (2020) 81:e51–60. 10.1016/j.jinf.2020.04.012.
157. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* (2020). 10.1093/cid/ciaa272.
158. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al.. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* (2020) 9:761–70. 10.1080/22221751.2020.1747363.
159. Chen Y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv.* (2020). 10.1101/2020.03.27.20045427.
160. Li J, Guo M, Tian X, Liu C, Wang X, Yang X, et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PMBCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *bioRxiv.* (2020). 10.1101/2020.03.31.019216.

161. McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Npj Vaccines*. 2021 ve 6(1):1–14.
162. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, Longhurst CA, Schooley RT, Currier JS, Abeles SR, Torriani FJ. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. *N Engl J Med*. 2021 ve 384(18):1774–75.
163. Jacobson KB, Pinsky BA, Montez Rath ME, Wang H, Miller JA, Skhiri M, Shepard J, Mathew R, Lee G, Bohman B, et al. Post-Vaccination SARS-CoV-2 infections and incidence of presumptive B. 1.427/B. 1.429 variant among healthcare personnel at a northern Califo.
164. England PH Annex A: report to JCVI on estimated efficacy of a single dose of Pfizer BioNtech (Bnt162b2 mRNA) vaccine and of a single dose of ChAdox1 vaccine ve 2020.
165. C Buddy Creech, Shannon C Walker, Robert J Samuels. SARS-CoV-2 Vaccines *JAMA*. 2021 Apr. 6 ve 325(13):1318-1320.
166. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Rouphael N, Creech CB, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 ve 384(5):403–16.
167. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Moreira ED, Zerbini C, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020 ve 383(27):2603–15.
168. Zilla ML, Keetch C, Mitchell G, McBreen J, Shurin MR, Wheeler SE. SARS-CoV-2 serologic immune response in exogenously immunosuppressed patients. *J Appl Lab Med*. 2021 ve 6(2):486–90.
169. Heeger PS, Larsen CP, Segev DL. Implications of defective immune responses in SARS-CoV-2–vaccinated organ transplant recipients. *Sci Immunol*. 2021 ve 6(61).
170. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sumbul M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressi.
171. Mor V, Gutman R, Yang X, White EM, McConeghy KW, Feifer RA, Blackman CR, Kosar CM, Bardenheier BH, Gravenstein SA, et al. Short-Term impact of nursing home SARS-CoV -2 vaccinations on new infections, hospitalizations, and deaths. *J Am Geriatr Soc*. 20.
172. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021 ve 21(1):1–9.