



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PANDEMİ SERVİSİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN COVID-19
HASTALARININ AŞILANMA DURUMLARININ PROGNOZA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. DERVİŞ ÇALIŞKAN

ARALIK- 2021

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PANDEMİ SERVİSİNDE YATARAK TEDAVİ GÖREN COVID-
19 HASTALARININ AŞILANMA DURUMLARININ PROGNOZA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. DERVİŞ ÇALIŞKAN

DANIŞMAN:
PROF. DR. HASAN ÇETİN EKERBİÇER

ARALIK - 2021

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 25.10.2021 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. 30.11.2021 tarihinde ise hasta grubunun genişletilmesi amaçlı onay alınmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17/12/2021

Dr. DERViş ALIşKAN

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim hayatım boyunca ve tez hazırlama süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli hocamız Prof. Dr. Hasan Çetin Ekerbiçer'e

Uzmanlık eğitimi ve tez hazırlama süreci boyunca karşılaştığım sıkıntıların giderilmesinde önemli rol oynayan, bilgi, tecrübe ve yardımlarının yanında sabrını da esirgemeyen değerli hocamız Dr. Öğr. Üyesi Abdülkadir AYDIN'a ve değerli ağabeyim Uzm. Dr. Muhammet Raşit AYDIN'a,

Uzmanlık eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlanabilme imkânı bulabildiğim, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tüm akademisyenlerine, uzmanlarına ve asistanlarına,

COVID-19 pandemisi sırasında zorluklar karşısında fedakârca çalışan tüm hekim meslektaşlarıma ve Sağlık Çalışanlarına,

Birlikte uzmanlık eğitimi aldığımız, Pandemi ve birtakım zorluklarla beraber mücadele ettiğimiz, kıymetli dostluklarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Aile Hekimliği Bölümü'ndeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımın ilk gününden bugüne kadar üzerimde büyük emekleri bulunan tüm hocalarıma,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen aileme, özellikle de annem Rûveyda Çalışkan ve babam Tahir Çalışkan'a,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Derviş Çalışkan

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iii
ŞEKİL VE TABLOLAR.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19).....	4
2.1.1. COVID-19 Kaynağı ve Bulaş Yolları.....	4
2.1.2. COVID-19 Klinik Özellikleri	7
2.1.3. COVID-19 Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.4. COVID-19 Radyolojik Bulgular.....	11
2.1.5. COVID-19 Tanısı	15
2.1.6. COVID-19 Tedavisi.....	16
2.1.7. COVID-19 Aşıları.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	23
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	23
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI VE YÖNTEMİ	23
3.3.1. Veri Toplama Formları	23
3.3.1.1. Hastalık risk skoru ve değerlendirme formu.....	23
3.3.1.2. Hastalık şiddet skoru değerlendirme formu	24
3.3.2. Hastalık ve aşılama süreci değerlendirme formu.....	25
3.4. VERİLERİN ANALİZİ.....	25
3.5. KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR.....	26
3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6.ÖZET	40

KAYNAKLAR	42
EKLER.....	57



KISALTMA VE SİMGELER

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BCO: Buzlu Cam Opasiteleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Koronavirüs Hastalığı 2019)

CORADS: COVID-19 Raporlama ve Data Sistemi

CRP: C-Reaktif Protein

CXR: Chest X-Ray (Göğüs Röntgeni)

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation (Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

HSGM: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Sendromu İlişkili Koronavirüs)

MI: Miyokard İnfarktüsü

mRNA: Messenger RNA (Haberci RNA)

NETs: Neutrophil Extracellular Traps (Nötrofil Hücre Dışı Tuzak)

NF-Kb: Nuclear Factor Kappa b

NIH: National Institutes of Health (Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü)

RBB: Reseptör Bağlanma Bölgesi

RSNA: Radiological Society of North America (Kuzey Amerika Radyoloji Derneği)

RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction (Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

SARI: Severe Acute Respiratory Infection (Şiddetli Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu)

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Sendromu)

SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü)

SARS-COV-1: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-1)

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2)

SS: Standart Sapma

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

2019-nCoV: 2019 Novel Coronavirus (2019 Yeni Koronavirüs)

ŞEKİL VE TABLOLAR

- Tablo 1.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri
- Tablo 2.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalık Risk Skoru ve Bileşenlerinin Dağılımı
- Tablo 3.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalık Şiddet Skoru ve Bileşenlerinin Dağılımı
- Tablo 4.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Aşılma Durumlarının Dağılımı
- Tablo 5.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyaç Durumlarına Göre Hastalık Risk Skoru Bileşenlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 6.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyaç Durumlarına Göre Hastalık Şiddet Skoru Bileşenlerinin Karşılaştırılması
- Tablo 7.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyaç Durumlarına Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması
- Tablo 8:** Yoğun Bakıma Yatış Riskinin Değerlendirildiği Lojistik Regresyon Modelinde Yer Alan Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler
- Tablo 9.** Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi
- Tablo 10.** Yoğun Bakıma Yatış Riskinin Değerlendirildiği Lojistik Regresyon Modelinde Yer Alan Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler
- Tablo 11.** Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi
- Tablo 12.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyacı ile Aşılma Durumlarının Karşılaştırılması
- Tablo 13.** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu korona virüs 2 (SARS-CoV-2)'nin yol açtığı hastalık tablosu COVID-19, kimi insanlar için asemptomatik, kimilerinde ise grip benzeri semptomlar veya diğer bazısı için akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), pnömoni ve hatta ölüme kadar varan tablolara yol açmıştır. COVID-19 sebebiyle hazırlıksız yakalanan çok sayıda ülkede sağlık sistemi tıkanma noktasına gelmiş, toplumlarda meydana gelen sosyal, ekonomik ve psikolojik etkiler önemli zararlar meydana getirmiştir. 2021 Kasım ayı itibariyle milyonlarca insan enfekte olmuş beş milyondan fazla insan yaşamını yitirmiştir. (<https://covid19.who.int> (Erişim Tarihi: 16 Kasım 2021)).

Yapılan araştırmalara göre enfekte olan bir kişi sonrasında potansiyel olarak üç kişinin enfekte olmasına yol açabilmektedir (Liu et al. 2020). Hastalığın yayılmasının önüne geçmek için etkili önlemlere ayrıca etkili aşıya gereksinimimiz vardır. Bir toplumda bireylerin %60-70'inden fazlası hastalığa karşı antikor cevabı oluşturursa salgın sonlanır. Bu durum "herd immunity" veya "sürü bağışıklığı" olarak isimlendirilmektedir. Buna karşılık sürü bağışıklığı sağlamak oldukça zordur. COVID-19 için doğal yolla bir sürü bağışıklığı elde etmeyi ummak hayalperest bir yaklaşım tarzı olacaktır. Toplumsal bağışıklık sağlanmasının en pratik yolu ise aşılama. Bazı ülkeler salgının başlangıcında virüs karşısında herhangi bir önlem almadan 'sürü bağışıklığı' elde etme stratejisi ile hareket etti. Bu stratejiye göre toplum hastalanacak ve antikor sağlayacak bu sayede salgın gittikçe azalacaktı. Fakat yola bu hipotezle çıkan İsveç'te milyon nüfusa düşen ölüm, Almanya'nın en az beş katına erişince, bu yöntemi uygulamaktan vazgeçmek zorunda kaldı (Jung et al. 2020). Bu tecrübeler aşının önemini bir kez daha gözler önüne sermiştir.

Aşılar geçmişten günümüze hastalıklardan korunmada, salgınların önlenmesinde önemli bir yer tutmuştur. Birçok hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılmasında önemli rol oynamıştır (Sharma et al. 2020). Aşılama temel amaç, sakatlık ve ölüm oranı fazla olan enfeksiyon hastalıklarından korunmak, halen aşılanmamış olan kişilerin hastalığa karşı bağışıklık kazanmaları, salgınların önlenmesi, mevcut

hastalığın bulunulan bölgeden (eliminasyon) ve tüm dünyadan ortadan kalkmasını (eradikasyon) mümkün kılmaktır (Cutts et al.1995, John et al. 2020). Mevcut aşılama uygulamaları, yaşlara göre değişiklik göstermiş olsa da tüm yaş gruplarında ölümcül seyrebilen enfeksiyon hastalıklarından korunmada veya vücutta sebep olabileceği olumsuz etkinin azaltılmasında güvenli, etkili aynı zamanda sağladığı faydaya nazaran maliyetleri oldukça düşük yöntemlerdir (Schuchat 2011).

COVID-19 pandemisinde de aşılar pandemiyle mücadele de en önemli silahımız olmaya devam edecek gibi görülmektedir. Hastalık şiddetinin hafifletilmesinde, yoğun bakım ihtiyacının, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında geliştirilen aşıların önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Pfizer/BioNTech Comirnaty aşısı 31 Aralık 2020'de, SII/Covishield ve AstraZeneca/AZD1222 aşıları 16 Şubat'ta, Janssen/Ad26.COV 2.S 12 Mart 2021'de, Moderna COVID-19 aşısı (mRNA 1273) 30 Nisan 2021'de, Sinopharm COVID-19 aşısı 7 Mayıs 2021'de Sinovac-CoronaVac 1 Haziran 2021'de DSÖ Acil Kullanım Listesi'nde listelenmiştir (Yavuz 2020).

Aşı uygulamaları ülkemizde Sağlık Bakanlığımız tarafından 14.01.2021 tarihinde onaylanarak öncelik sağlık çalışanları ve yüksek risk grupları olmak üzere başlatılmıştır. 14 Ocak'tan itibaren CoronaVac ve 12 Nisan 2021'den itibaren ise Pfizer Comirnaty aşıları uygulanmaya başlamıştır. 30 Haziran 2021 tarihinden itibaren 50 yaşından büyüklerin ve sağlık çalışanlarının üçüncü doz aşı olması yönünde karar alınmıştır.16 Ağustos 2021'de ise yurt dışına çıkışlarda bazı ülkeler tarafından iki doz Pfizer-Comirnaty aşısı istenmesi nedeniyle, iki doz CoronaVac ve bir doz Pfizer-Comirnaty yaptıranlara dördüncü doz aşı hakkı tanımlandı. 3 Kasım 2021'de 2 doz Pfizer-Comirnaty aşısını yaptıranlar için 6 ay sonra 3. doz Pfizer- Comirnaty aşısını yapılabileceği yönünde karar alınmıştır (https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_aşılması (Erişim Tarihi:12.11.2021)).

Dagan ve ark. nın (2020) Comirnaty aşısının COVID-19'a karşı etkinliğini araştırdıkları çalışmada şiddetli COVID-19 için %92 oranında koruyucu bulmuşlardır. Tanrıöver ve ark. nın (2021) çalışmasında ise Coronavac aşısı için %83,5'lik aşı

etkinliği bulunmuştur. SARS-CoV-2'nin varyantları daha bulaşıcı olabilmektedir ve hastalık şiddetinde artışa ve aşı etkinliğinin azalmasına yol açabilmektedir. Fowlkes ve ark. (2021) Pfizer-BioNTech, Moderna, Janssen aşılarının etkinliğini araştırdığı çalışmasında 14 Aralık 2020 -14 Ağustos 2021 tarihleri arasında aşı etkinliğinin Delta varyantının baskın hale gelmesiyle %91'den %66'ya gerilediğini ortaya koymuştur. Nasreen ve ark. nin (2021) BNT162b2 (Pfizer-BioNTech Comirnaty), mRNA-1273 (Moderna Spikevax) ve ChAdOx1 (AstraZeneca Vaxzevria) aşılarının, Alfa (B. 1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1) ve Delta (B.1.617.2) varyantına karşı etkinliğini değerlendirdiği çalışmada da semptomatik enfeksiyona karşı etkinlik, aşı ürünlerinde Alfa'ya karşı %89-92, Beta'ya karşı %87, Gama'ya karşı %88, Beta/Gama'ya karşı %82-89 ve Delta'ya karşı %87-95 oranında etkili olduğu görülmüştür. Hastaneye yatış veya ölüme karşı aşı etkinliği, üç aşının tümü için daha yüksek bulunmuştur. Aşıların etkinliğinde varyantların ortaya çıkmasıyla birlikte bir miktar azalma meydana gelmiş olsa da hastane yatışının ve ölümlerin engellenmesinde halen koruyuculuğunun devam ettiği görülmektedir.

Yapmış olduğumuz bu araştırmamızda aşının sağlıklı insanlar üzerindeki koruyucu etkisini incelemeyi amaçlamadık. Sadece COVID servisinde yatmakta olan farklı aşı kombinasyonlarına sahip hastaların aşılama durumlarının yoğun bakıma sevk süreçlerini ne düzeyde etkilediğini bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19)

Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü'ne Çinli yetkililer tarafından, Wuhan şehrinde görülmeye başlayan ve etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (Hemmer et al 2020). Nefes darlığı ve ateş şikâyeti ile başvuran vakalarda akciğerlerde bilateral pnömonik infiltrasyon ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Ağır hastalık tablosu ve ölüm ise; sıklıkla ileri yaştaki ve/veya eşlik eden sistemik hastalığı olan bireylerde görülmüştür (Şirin ve Özkan 2020).

Yine ocak ayında bu hastalık tablosuna neden olan patojen 2019 Yeni Koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırılmış; daha sonra Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak değiştirilmiştir. Yeni bir koronavirüs tipi olan bu patojenin gen dizisi açıklanmış ve neden olduğu hastalık tablosu "Coronavirus Disease 19" (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir (Hemmer et al. 2020).

2.1.1. COVID-19 Kaynağı ve Bulaş Yolları

SARS-CoV-2 ilk defa Aralık 2019'da Wuhan şehrinde COVID-19 hastası 3 kişiden alınmış olan bronkoalveoler lavaj örneğinden (BAL) izole edildi (Zhu et al. 2020).

Genomik karşılaştırmalar sonucunda salgının ilk zamanlarında SARS-COV-2'nin yarasa koronavirüsüne olan benzerliği sebebiyle yarasalardan gelmiş olduğu iddia edilmiştir. Yarasalar koronavirüs için önemli rezarvuar olmasına rağmen SARS-COV-2'nin zoonotik kökende oynamış olduğu rol tam anlamıyla belirlenememiştir. SARS-COV-2 ile ilişkili yarasa koronavirüsleri Wuhan'a olan uzaklığı 1.500 km olan Yunnan eyaletinde bulunan hayvanlarda gösterilmiştir (Andersen et al.2020). SARS-COV-2 için yarasalar muhtemelen rezervuar konaklar olmuş olsalar da insanların virüsle etkin şekilde enfekte olabilmesi için lazım olan birtakım anahtar mutasyonları da kazanabileceği diğer bir ara konak memelinin de rol oynamış olduğu düşünülmüştür. Ara konak Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'de misk kedisi ve deve olmuştur. Yasa dışı olarak Çin'in güneyine ithal edilmiş olan Malayan pangolinlerinde (Manis javanica) tespit edilen koronavirüsler ile SARS-COV-2'nin Reseptör Bağlanma bölgesi (RBB)'lerinin

benzerlik düzeyi %97 civarındadır ve gerekli altı kritik amino asit rezidüsünün hepsi aynıdır. Anlatılan durum pangolinleri SARS-COV-2'nin insan adaptasyonunda ara konak adayı haline getirmiştir (Andersen et al.2020).

Hastalık asıl olarak insandan insana iki metreden daha yakın mesafeden, damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Buna ek olarak hasta bireylerden öksürme, hapşırma gibi yollarla ortama yayılan damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaş olmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında virüs saptanabildiği için asemptomatik bireylerden de bulaş olabilmektedirler (McIntosh 2021). İyi havalandırılmamış kapalı alanlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan aerosol maruziyetin de hastalığın bulaşında rol oynayabileceği düşünülmektedir (Casella et al. 2020).

SARS-CoV-2'nin yayılmasına dair Çin'de gerçekleştirilen incelemeler 1,8 metreden yakın hasta teması gerçekleştiren kişilerin, bu kapsamda özellikle aile bireylerinin ve sağlık çalışanlarının öncelikli bulaş riski altında bulunduğunu göstermiştir (Casella et al. 2020).

Bulaş açısından viral yük kinetiği önemli bir etkidir. SARS-COV-2 viral yükü semptomların başlangıç anında veya semptomların başladığı ilk haftada solunum yollarında gözlemlenmiş olup, sonrasında viral yükün düştüğü belirtilmiştir. Buna karşın Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 1 (SARS-COV-1)'de hastalığın ikinci haftasında viral yük en yüksek tespit edilmiştir; bu durum semptom başlangıcı olan haftada bulaşıcılığın minimal olmasını ve vakaların bu dönemde erken tespitini mümkün kılmaktadır (Cevik ve ark. 2021).

Yapılmış olan sınırlı çalışmada, nadir olsa da vertikal bulaşın olabileceği belirtilmiştir. Neonatal enfeksiyonların büyük kısmının doğum sonrasında solunum yolu damlacık maruziyeti ile oluştuğu düşünülmektedir (Kotlyar et al. 2021). Term bebeklerde ya da terme yakın doğan bebeklerde eşlik eden patolojilerin yokluğunda hastalık çoğunlukla asemptomatik ya da hafif bulgularla seyretmektedir (Huntley et al. 2020).

SARS-CoV-2, solunum dışı örnekler olan kan, dışkı, oküler sekresyonlarda da tespit edilmiştir ancak bunların hastalık iletimindeki rolü belirsizdir. Bazı yayınlarda, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA saptanamaz hale geldiğinde bile SARS-CoV-2 RNA'sının dışkı örneklerinde saptanıldığı belirtilmiş olup kültürle de dışkıda gösterilmiş olmasına rağmen fekal-oral bulaş tanımlanmamıştır (Cheung et al. 2020). Yapılan bazı çalışmalarda kontamine yüzeylerde virüsün bulunabileceği ve virüs bulaşının bu yüzeylerle temas edilmesi kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Buna karşılık kontamine yüzeylerle temasın ana bulaş yolu olmadığı düşünülmektedir (McIntosh 2021).

Toplum genelinde temas ve damlacık izolasyonu kurallarına dikkatle uyulması enfeksiyonun yayılımının engellenmesinde büyük öneme sahiptir. Ong ve ark. nın (2020) yaptığı çalışma, hasta odalarındaki yüzeylerden temizlik öncesinde ve temizlik sonrasında alınan örnekler karşılaştırılarak, temizliğin yüzeylerdeki virüslerin yok edilmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Virüsten korunma amacıyla uygulanması gereken en önemli strateji ise elleri sıkça yıkamak, el antiseptiği kullanmak ve kontamine olma olasılığı bulunan bir ortamla etkileşime girdiğinde temas ve damlacık izolasyonu kurallarına titizlikle uymaktır (Akbıyık ve Avşar 2020). Bu önlemlere ek olarak yayılımın önlenmesi için cerrahi maske kullanılması da önerilmektedir (Chu et al.2020). New York ve Washington eyaletlerinde COVID-19 pandemisinin önlenmesi hakkında yapılan çalışmalar göstermektedir ki; maske kullanılmasında sağlanan %80'lik uyum dahi iki aylık ölüm oranını %17-45 oranında azaltılabilecektir. (Eikenberry et al. 2020).

Sağlık personelinin COVID-19 hastalarıyla 1 metreden yakın temas etmesi gerektiği durumlarda, temas ve damlacık izolasyon kurallarına uygun bir biçimde önlük, eldiven, cerrahi maske kullanılmalıdır. Şayet aerosol oluşturan işlemlerde bulunacak ise N95/ FFP2 veya N99/FFP3 maske, gözlük veya yüz koruyucu siperlik gibi kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır (Türken ve Köse 2020).

2.1.2. COVID-19 Klinik Özellikleri

COVID-19 hastalığı asemptomatik seyirden multiorgan disfonksiyonu ve septik şoka kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Rothe et al. 2020). COVID-19'un klinik özellikler olarak yorgunluk, öksürük, nefes darlığı, ateş gibi nonspesifik semptomlar içermesi yönüyle diğer viral üst solunum yolu hastalıklarına benzemektedir. Bununla beraber sadece boğaz ağrısı veya burun akıntısıyla seyreden vakalar da gösterilmiştir (Wang et al. 2020a). Hastalarda görülen en sık semptomlar ise; ateş, yorgunluk, kuru öksürük ve isaldir (Hassan et al. 2020). Tat ve koku kaybı görülebilir, tipik olarak koku kaybı hastalığın başında görülür (Cohen et al. 2020, Eliezer et al. 2020).

Dispne, hastaların çoğunda semptomların başlanmasından sonra dört ile sekizinci günler ortaya çıkma eğiliminde olmasına rağmen on gün sonrasında da oluşabilir. Nefes darlığının ilk defa, semptomların başlangıcından sonraki 14. günde görüldüğü hastalar da bildirilmiştir (Hassan et al. 2020).

DSÖ'nün yayınladığı COVID-19 şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonunun (SARI) klinik yönetimi klavuzuna göre COVID-19 hastalığı ciddiyetine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırılmaktadır.

Hafif Hastalık: COVID-19'a bağlı halsizlik, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, miyalji, isal, bulantı, kusma, tat ve koku kaybı semptomları görülürken akciğer tutulumunun ve dispnenin olmadığı hastalardır.

Orta Derecede Hastalık: Alt solunum sistemi tutulumuna dair klinik veya görüntüleme bulgularının varlığı ile beraber, oda havasında ölçülen $SpO_2 > \%93$ olan hastalardır.

Ciddi Hastalık: Oda havasında ölçülen $SpO_2 \leq \%93$, dakikadaki solunum sayısı >30 $PaO_2/FiO_2 <300$ mm Hg olan hastalar veya akciğer tutulumunun $\%50$ 'den fazla olmasıdır.

Kritik Hastalık: Solunum yetmezliği, kardiyak hasar, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonunun bulunmasıdır

(<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum>
(Erişim Tarihi:15 Ekim 2021).

Bu hasta gurubunda mortalitenin %50'ye yakın olduğu belirtilmiştir. Komorbiditesi olan hastalarda ölüm oranı artmaktadır. Komorbiditeler arasında diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalıkları, hipertansiyon ve kanser yer almaktadır (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19-Rehberi.pdf>
(Erişim Tarihi:30 Ekim 2021).

SARS-CoV-2'nin sebep olduğu hastalık olan COVID-19, esasen solunum sistemini etkilemiş olsa da bu hastalığa bağlı oluşan çoklu organ yetmezliği göz önüne alınıp değerlendirildiğinde COVID-19'un sistemik viral hastalık olarak kabul edilmesi mümkündür (Casella et al. 2021).

Hastalığın seyrinde solunum sisteminden sonra kardiyovasküler sistem başta olmak üzere, karaciğer, böbrek gibi organlar da ciddi bir şekilde etkilenebilir. Miyokardiyal iskemi (MI) ve miyokardit olmak üzere kendini gösterebilen miyokard hasarı, COVID-19 hastalarında sıklıkla görülebilen kardiyak patolojilerdir. Diğer yaygın kardiyak bulgular ise akut koroner sendrom, aritmiler, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şoktur (Casella et al. 2021).

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimlerinde akut bir artış meydana gelmesi, COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastaların %14 ile %53'ünde bildirilmektedir (Xu et al. 2020).

COVID-19 ile ilişkili olan akut böbrek hasarı da dahil olmak üzere birçok böbrek patolojileri tanımlanmıştır. Başta hematüri, proteinüri, hiponatremi, hiperkalemi olmak üzere elektrolit anomalileri görülmektedir. Metabolik asidoz gibi asit baz denge bozuklukları diğer oluşabilecek patolojilerdendir (Gupta et al. 2020). Ayrıca, COVID-19 hastalarında görülen derin ven trombozu pulmoner emboli, iskemik inmeler, MI, arteriyel ve venöz trombozlar gibi tromboembolik olayların meydana gelmesi de kanıtlanmış pıhtılaşma bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Coopersmith et al. 2021).

Virüsten önemli ölçüde etkilenen sistemlerden biri de gastrointestinal sistemdir. Hastaların %10-15'inde solunum semptomları olmadan yalnızca diyare, bulantı, kusma gibi semptomlar bulunabilir (Heper 2020).

SARS-CoV-2'nin ayrıca, kraniyal sinir tutulumları, şuur bozukluğu konvülsiyon, serebrovasküler hadiseler ve Guillian-Barre Sendromu gibi nörolojik tablolara sebebiyet verebileceği görülmüştür (Vonck et al. 2020). Görülen bazı vakalarda papüloveziküler döküntü, ürtiker, peteşi gibi deri lezyonlarına sebep olabileceği belirtilmiştir (Sachdeva et al. 2020).

Koroner kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere akciğer hastalıkları, karaciğer hastalıkları, obezite (vücut kitle indeksi>30), bağışıklık yetersizlikleri ve maligniteler gibi eşlik eden komorbiditelerin varlığı COVID-19'dan ölüm riskini artırır (Williamson et al. 2020). Yaşa ve komorbiditelere bağlı olarak komplikasyon görülme oranı artar (Salzberger et al. 2020). Genelde, eşlik etmekte olan hastalıkların varlığında, yaşlı erkeklerde (>60 yaş) yatarak tedavi gerektiren ciddi hastalık gelişmesi ve bununla beraber ölüm riski yüksekken, çocukların ve genç yaştaki bireylerin ise hastalığı asemptomatik veya hafif olarak geçirmeleri olasıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artışı ile beraber klinik tablonun ağırlaştığı, gençlere göre 80 yaş ve üzeri hastalarda görülen ölüm oranının üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (Wu and McGoogan 2020).

Yapılan çalışmalar aşırı kilolu ve obez hastalarda COVID-19 prognozunun daha kötü olduğunu ve bu grupta yoğun bakıma yatış oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Lu et al. 2020). VKİ'si daha yüksek olan kişilerde aşıllara ve antimikrobiyal ilaçlara daha az yanıt verildiği gözlemlenmiştir (Dhurandhar et al. 2015).

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV)'li bireylerin sahip oldukları ek hastalıklar ve aldıkları medikal tedaviler nedeniyle COVID-19 hastalığını şiddetli geçirmeleri açısından risk altında olabileceği değerlendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan HIV'li hastalarının yarısının 50 yaşın üzerinde olduğu, ayrıca diyabet,

hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi ek hastalıkları olduğu düşünüldüğünde normal popülasyona göre daha ağır hastalık tablosu görülebileceği öngörülmüştür (Zhu et al. 2020). Buna karşılık immünsüpresyonun sitokin fırtınasını önleyebileceği ve bazı antiretrovirallerin SARS-CoV-2 üzerinde koruyucu ve olumlu etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Örneğin HIV tedavisinde kullanılan tenofovir isimli ilacın SARS-CoV-2 polimeraza bağlandığı gösterilmiştir (Guo et al. 2020).

2.1.3. COVID-19 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 pnömonisinde hastaneye yatışı yapılan hastalarda en yaygın laboratuvar bulguları lenfopeni (%63), lökositoz (%24-30) veya lökopeni (%9-25), ALT ve AST (%37) yüksekliğidir (Xie et al. 2020).

SARS-COV-2'nin enfekte olmuş hastalarda meydana getirdiği immun yanıt ve sitokin salınması kan hücrelerinin morfoloji ve sayısında değişiklik meydana getirmektedir. Virüsün lenfositlerde sitopatik hasara yol açması lenfopeninin belirgin olmasına yol açmıştır (Singh et al. 2020).

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanmış olan klavuzda da COVID-19 pnömonisi hastalarında başvuru kanları için kötü prognoz belirteçleri (kan lenfosit sayısı<800/ µl veya CRP>10x üst sınır değeri, ferritin>500ng/ml veya D-DİMER>1000ng/ml) olarak belirlenmiş olup bu kriterlerin varlığında hastane yatışı açısından değerlendirilmelidir (Yürümez ve ark. 2020).

COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatinin sebebi olarak hipoksi, şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı pro-trombotik olaylara yatkınlık, endotelit ve intravasküler nötrofil hücre dışı tuzak (Nets) oluşumu ve tedavide kullanılan ilaçların rol oynamış olduğu düşünülmektedir. Şiddetli hastalığa bağlı fibrinolitik yolun aktivasyonu, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi ile dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişimi de koagülopatiye neden olmaktadır (Bikdeli et al. 2020). D-dimer, COVID-19 hastalarında ortaya çıkan pıhtılaşma bozuklukları ve mikrotrombotik olaylar nedeniyle normalden daha yüksek olabilir (Jin et al. 2020).

Akut faz reaktanlarından olan ferritinin değerinin de COVID-19 hastalarında yükselebileceği görülmüş, artmış yoğun bakım yatışları ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Huang et al. 2020b).

SARS-CoV-2'nin bazı durumlarda sitokin fırtınası olarak bilinen ve kötü sonuçlara yol açabilen sitokinlerin aşırı üretilmesini tetikleyebileceği düşünülmektedir (Huang et al. 2020a). Ağır vakalarda IL-6 ve sitokin fırtınasına ait bazı laboratuvar bulgularına saptanılmıştır (Silva et al. 2020).

COVID-19 izlemlerinde CRP değerleri mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi açısından kullanılan önemli bir parametredir. Erken dönem ölçülen yüksek C-reaktif protein (CRP) değerleri ile akciğer lezyonlarının arasında pozitif korelasyonun olduğu belirtilmektedir. Azalmış albümin düzeyi, COVID-19 başvurusu sırasında bağımsız risk faktörü olarak görülmekte olup enfeksiyon prognozunu göstermede CRP/albumin oranının daha üstün olabileceği belirtilmiştir (Feketea et al. 2020).

İnflamasyonun prognoz belirteçlerinden biri olan IL-6 önemli bir biyobelirteç olmasının yanı sıra şiddetli COVID-19 olguları için önemli bir prediktrdr. IL-6 akut faz reaktanlarından CRP, serum amiloid A, hepsidin ve fibrinojen değerlerinin yükselmesinden aynı zamanda albümin sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erken olarak hastalık şiddetinin tespitinde ve prognozun ve mortalitenin öngörülebilmesi için kullanılmaktadır (Aziz et al. 2020).

IL-1, IL-2, interferon gama, interferon gama kaynaklı protein 10, monosit kemotaktik protein-3, presepsin SARS-COV-2 enfeksiyon prognozu ile ilişkili olduğu ifade edilen diğer biyobelirteçler arasındadır. Diğer inflamatuvar belirteçlere göre bu biyobelirteçlerin kullanımında klinik araştırmalara ihtiyaç duyulması bu biyobelirteçlerin kullanımını kısıtlamaktadır (Henry et al. 2020).

2.1.4. COVID-19 Radyolojik Bulgular

Radyolojik görüntüleme COVID-19 hastalarının yönetiminde önemli bir rol oynar. n planda akciğer radyografileri, Bilgisayarlı Tomografi (BT) değerlendirmede

kullanılan yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. COVID-19 pnömonisinde genelde ilk tercih göğüs radyografisidir. Tanısal değeri %30-60 olup daha düşüktür. Akciğer röntgen görüntülemesinde bazı anormallikler görmek olası olsa da röntgenin normal olması hastalık ekartasyonunda kullanılmaz. Hastalığın ilerlemesi ile göğüs grafisinde bulgu ihtimali artar. Görüntüleme bulguları spesifik değildir (Simpson et al. 2020). COVID-19 tutulumu çift taraflı, periferik yerleşimli, bazal segmentlerin alt lob tutulumu biçiminde olur (Kanne et al. 2020).

Bu hastalık ileri dönemde radyografide buzlu cam opasitesi olarak bilinen ve pulmoner damar görünürlüğü korunurken akciğer parankimi içinde artan yoğunluğa sebep olan puslu alanlara neden olabilir. Buzlu cam opasitesi, bronşiyal ve vasküler anatomiyi gizlemeyen bir bulanıklığın tanımlanmasında sıklıkça kullanılır. (Kobayashi et al. 2020). Konsolidasyon ise alveollerin içindeki boşluklarda, eksüdanın havanın yerini alması ile oluşur (Hansell et al. 2020).

Plevral efüzyonun eşlik ettiği vakalarda, yamasal görünümde çok odaklı ve akciğerin tamamını kaplayan bu konsolidasyon alanlar 'beyaz akciğer' olarak isimlendirilmiştir (Radiology Cso 2020).

Göğüs Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye nazaran Göğüs Röntgeni (CXR)'nin tanı koymada değeri daha azdır ve normal akciğer grafisine sahip şüpheli hastalarda erken viral hastalık tanısı için kontrastsız BT çekilmesi planlanmalıdır (Rubin et al. 2020). Bilgisayarlı tomografi, hastalığın erken evrelerinde göğüs radyografisinde belirgin olarak gösterilemeyen değişiklikleri tespit edebilmede daha hassastır (Yang et al. 2020).

COVID-19 semptomlarına sahip hastaların %50'sinde semptomların ortaya çıkışını seyreden ilk günlerde yapılacak olan göğüs BT taramalarının normal olabileceğini bilmek önem arz etmektedir (Kanne et al. 2020). Bu durumun tersine olarak, semptomları olmayanlarda da BT görüntülemesinde COVID-19'a bağlı oluşan akciğer değişiklikleri tespiti mümkündür ve çoğunlukla tesadüfen görüntülenir. COVID-19'da karakterisitk BT bulguları görülmektedir, bu sebeple BT görüntülemelerinin

incelenmesi hastalık seyrinin izlenebilmesine ve zamanında tedavi verilmesine katkıda bulunabilir. COVID-19'un BT'de ayırt edici önemli bir özelliği de şudur; subplevral alanda bronkovasküler demetler boyunca genellikle periferik dağılım gösteren konsolidatif lezyonlar şeklinde birleşme eğiliminde olan bilateral yamalı buzlu cam opasiteleri (BCO) bulunabilmektedir (Wang et al. 2020c). Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lezyonların sayısı hızlı bir şekilde artarak merkezi alanlara uzanabilir (Bernheim et al. 2020). Hastalığın iyileşmesi sürecinde lezyonlar iki haftalık bir sürede kademeli bir şekilde geriler. Bu gerileme sırasında fibrotik değişikliklerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. COVID-19 pnömonisinde BCO'leri ve konsolidasyonlara ilave olarak, kaldırım taşı görünümü, interstisyel kalınlaşma, halo işareti ve hava yolu değişiklikleri ve vasküler değişiklikler gibi farklı çok sayıda BT bulgusu görülebilir. Bahsedilen bu bulgular ve bunların dağılım paternlerini diğer pnömoni türleri ile COVID-19 pnömonisinin ayırt edilebilmesinde yardımcı olabilmektedir (Carotti et al. 2020).

Konsolidasyonların kaynağı, alveolar içindeki hava boşluklarının patolojik sıvılarla ya da hücreler ile tamamen yer değiştirmesidir. Bu yüzden altta yatan damarları ve bronş duvarlarını saklayan parankimal yoğunlukta bir artışa yol açar (Hansell et al. 2020). Vakaların %20-63'ünde konsolidasyonlar bildirilmiş olup subplevral veya peri-bronkovasküler dağılım ile multifokal, düzensiz veya segmental olabilir (Wu et al. 2020). Hastalığın başlangıcından itibaren iki haftalık süreç içerisinde hastalığın ilerlemesi ile birlikte konsolidasyonlar ortaya çıkmakta ve çoğunlukla BCO'lerine eşlik etmektedir (Shi et al. 2020).

Lenfosit infiltrasyonu nedeniyle meydana gelen retiküler patern, interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşmayla bağlantılı karmaşık doğrusal opasiteler açısından meydana gelir (Hansell et al. 2020). Retiküler opasite COVID-19'da BCO ve konsolidasyondan sonra %27 görülme sıklığıyla en yaygın üçüncü bulgudur. Bu bulgunun görülme sıklığı hastalığın seyri boyunca artış göstermektedir (Shi et al. 2020).

Kaldırım taşı görünümü isimlendirmesi üst üste binmiş interlobüler septal kalınlaşmaya sahip BCO'lerin düzensiz parke taşları görünümüne benzemesinden kaynaklanır ve interstisyel alanların inflamasyonu ile birleşen alveolar ödem ile alakalı olabilir (Hansell et al. 2020). Konsolidasyonla alakalı olması durumunda progresyonun işareti veya hastalığın en üst evresi gibi düşünülebilir (Li et al. 2020).

COVID-19'dan etkilenmiş hasta incelemelerinde, havayla dolu bronşların epeyce zayıflamış parankimal arka planda görülebildiği hava bronkogramları görülmüştür (Hansell et al. 2020). Bunun yanı sıra mukusun sahip olduğu yüksek viskozitesinin bronşiyolar hasara neden olabileceği ve bu sebeple COVID-19 hastalarında da bronşiyolektaziye ve aynı zamanda karakteristik olarak kuru öksürüğe yol açabileceği belirtilmektedir (Carotti et al. 2020).

COVID-19 ile ilişkilendirilen hava yoluna ait değişiklikler; bronşektazi ve %10-20 vakada ise bronş duvarı kalınlaşmasıdır. Bronş duvarı kalınlaşmasının kritik COVID-19 hastalarında önemli ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 hastalarında en çok görülmekte olan plevral değişiklikler plevral efüzyondan (%5) ziyade plevral kalınlaşmadır (%32). Plevral efüzyon oluşumunun kötü prognostik faktöre işaret ettiği öne sürülmüştür (Li et al. 2020).

Subplevral çizgi, yaklaşık 1-3 mm kalınlığında olan plevral yüzeye yakın bulunan ince eğrisel opasite olarak tanımlanır. Plevral yüzeye paralel olarak dağılmıştır ve subplevral bölgede bulunmaktadır. Hastaların %33'ünde görülmekte olan nonspesifik bir işarettir buna karşın dependan atelektazi, pulmoner ödem ve fibrozis gelişmiş olan patolojilerden de kaynaklanabilir (Lee et al. 2016).

Fibrotik lezyonlar proliferatif hastalığı olanlarda, kronik pulmoner inflamasyondan iyileşmiş olan hastalarda, skar dokusu ile hücresel bileşenlerin yer değiştirmesi sebebiyle oluşabilir (Channappanavar et al. 2016). Oluşan genel kanı fibrozisin iyileşmenin göstergesi olduğu yönündedir.

Pulmoner nodül çapı 3 cm'den daha küçük, yuvarlak veya düzensiz şekilli parankimal opasite biçiminde tanımlanabilir (Franquet 2001). COVID-19'lu hastalarının %3-

13'ünde fazla sayıda, solid karakter gösteren düzensiz kontüre sahip nodül bulunmuştur. Bu nodüllere zaman zaman halo işareti de eşlik etmektedir (Li et al. 2020). Halo işareti BCO'leri ile çevrilmiş olan bir nodul veya kitleden kaynaklanır (Hansell et al. 2020). Fakat işaretin oluşumundan sorumlu patolojik mekanizma belli değildir. Viral enfeksiyonlar, perilezyoner kanama, organize pnömoninin bir işareti olabileceği gibi hipervasküler metastaslarla ve anjiyoinvazif mantar enfeksiyonları ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir (Kuhlman et al. 1990).

Tomurcuklanan ağaç manzarası, sentrilobüler 1-2 mm kalınlıkta olan ve 1-2 cm uzunluğa sahip dallanmış opasiteler ve bunların uçlarında bulunan nodüller şeklinde izlenmektedir (Elicker and Webb 2013). Tomurcuklanan ağaç manzarasının enfeksiyon tiplerine karşı özgünlüğü yoktur. Bununla beraber en çok bakteriyel enfeksiyonlarda bundan sonra ise aspirasyonda izlenmektedir. Bazı viral pnömonilerde gözlenebilen tomurcuklanan ağaç manzarası şeklinde olan veya küçük nodüller, artmış bronşiyal duvar kalınlıklığı, bronşiyal mukuslarda tıkaç oluşumu benzeri geniş yelpazede izlenebilen bakteriyel pnömoni benzeri bulgular ise COVID-19'da epey az görülmekte olup atipik bulgular şeklinde tanımlanmıştır (Franquet 2001). İnterstisyel hava bronkogramı; alveollerin eksuda ile dolması sonucu, çevrelemiş olduğu zeminde, hava ile dolmuş radyolüsent izlenen bronş dallarıdır (Salehi et al. 2020).

Kavitasyon, pulmoner parankimde görülen hava ile dolu olan, radyolüsent, fokal destrüksiyon alanıdır. Kavitasyon viral pnömonilerde nadir görülür (Franquet 2001). Yukarıda bahsedilen bu bulguların sistematik bir şekilde katagorize edilmesi ve sınıflandırılması ile CORADS (COVID-19 Raporlama ve Data Sistemi) sınıflamaları ve RSNA (Kuzey Amerika Radyoloji Derneği) konsensus rehberi geliştirilmiştir.

2.1.5. COVID-19 Tanısı

SARS-CoV-2 tanısı için altın standart olan yöntem Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile virüsün RNA identifikasyonunu yapmaktır. Virüsün en sık yerleşim yeri üst solunum yolu olduğundan, sürüntü intranazal ve farengeal alandan alınır. Sonraki dönemde virüs alt alt solunum yoluna iner. Bu dönemde

nazofarengeal örnek negatif olabilir. Testin negatif olması, enfekte olma ihtimalini ortadan kaldırmaz. Şüphelenilen hastalar için en az iki kere test önerilir. Hastalar değerlendirilirken klinik ve radyolojik bulgular dikkate alınmalıdır.

Ülkemizde SARS-CoV-2'nin solunum yolu numunelerinde değerlendirilmesi illerde hizmet veren Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarında yapılmaktadır (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-yetkilendirilmis-tanilaboratuvarlari-listesi>) (Erişim Tarihi:17 Ağustos 2021).

PCR ile tanı yöntemini donanımlı laboratuvarlar, kalifiye çalışanlar gibi birçok özel durum gerektirmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen antikorların belirlenebilmesi için güvenilir ve hızlı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden hızlı antijen ve antikor testleri, virüs yayılımının izlenmesinde ve kontrol altına alınmasında önemli rol oynayan serolojik testlerdir. Hastalığın erken döneminde bu testler tanı koymada kullanılamaz. İlk IgM antikor yanıtı 6-7 günde başlamakla beraber hastaların çoğunda belirtilerin başlamasından sonra 10. günde antikor pozitifliği gelişmektedir (Dülger ve Ekici 2020). Klinik radyolojik bulguları olan ancak PCR negatif olan hastaları doğrulamak, tedavide plazma kullanımı için antikorlu birey tespiti amacıyla kullanılabilir (Ai et al. 2020).

Bazı laboratuvar bulguları da (CRP, IL6, ferritin, prokalsitonin), lenfosit sayısı gibi tanıya destek olmak ve klinik seyrin izlemi açısından yararlı olabilmektedir (Yavuz ve Aydın 2020).

2.1.6. COVID-19 Tedavisi

COVID-19 tanılı bir kişi ile gerçekleştirilecek temas sonrasında veya SARS-CoV-2'ye maruz kalınması öncesinde enfeksiyon gelişimini önleyebilecek profilaktik bir ajan henüz yoktur. Virüs maruziyeti öncesinde profilaksi amaçlı sağlık çalışanlarından oluşan katılımcılarla, hidroklorokin ile yapılan çalışmalarda klinik fayda gösterilememiştir (Abella et al. 2021).

Remdesivir COVID-19 tedavisinde şimdiye kadar Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafınca onay almış olan ve SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkiye sahip olan bir nükleotid analogu antiviraldir. Düşük akım oksijen tedavisi gören hastalarda mortaliteyi azaltmaktadır ve kullanımı önerilmektedir. Romatoid artrit tedavisi için kullanılmakta olan janus kinaz inhibitörü olan Baricitinib Covid-19'a karşı immünmodülatör etkiyle ve viral girişi etkilemesiyle antiviral etki göstermektedir. FDA oksijen ve ventilasyon tedavisi ihtiyacı olan hastalar için Remdesivir ile birlikte kombine tedavisine acil kullanım için onay vermiştir. Oksijen ihtiyacı olan hipoksemili hastalarda, remdesivir, deksametazon ya da remdesivir-deksametazon kombine kullanımı tavsiye edilmektedir (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management> (Erişim Tarihi: 15 Ağustos 2021)).

Oksijen tedavisi alan hastalarda Deksametazon veya diğer kortikosteroidlerin 10 gün veya hastaneden taburcu olana kadar 6 mg/gün kullanımının (veya eşdeğerleri hidrokortizon 150 mg/gün, metilprednizolon 32 mg/gün veya prednizon 40 mg/gün) hipoksisi olan hastalarda mortaliteyi azalttığı için tedaviye eklenmesi önerilmektedir (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legalregulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization> (Erişim Tarihi: 15 Ağustos 2021)).

Tocilizumab rekombinant anti-İL-6 reseptör monoklonal antikordur. Bazı romatolojik hastalıkların ve sitokin salınım sendromu tedavisinde kullanımı FDA onayı almıştır. Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda yapılan çalışmada Tocilizumab kullanımının yoğun bakım ünitesinde kalma süresini, mekanik ventilasyon kullanımını ve ölüm oranını düşürdüğü gösterilmiştir (Rosas et al. 2021) Klorokin ve Hidroksiklorokin ilaçları sistemik lupus eritematozus sıtma ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'ye in vitro etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Sanders et al. 2020). Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda klorokin ve hidroksiklorokinden klinik fayda elde edilmediği gözlemlenmiş ve aritmi yapabilme potansiyeli nedeniyle de COVID-19 tedavisinde kullanılması önerilmemiştir (Horby et al. 2020). FDA acil kullanım izni iptal etmiştir. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/globalresearch->

on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid19-treatments
(Erişim Tarihi:18 Haziran 2021).

RNA polimeraz inhibitörü olan Favipravir'in COVID-19 tedavisinde kullanımı için klinik çalışmalar sürmekte olup Çin'de ve Rusya'da yapılan bazı çalışmalar hastaların favipravir tedavisinden yarar gördüğü göstermiştir (Cai et al. 2020).

Antikoagülan tedavi hastanede yatan hastalarda kontrendike durum yoksa profilaktik dozda önerilmektedir (Thachil et al. 2020). Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) önerilerine göre COVID-19 tedavisinde bakteriyel pnömoni gelişime ihtimaline karşı ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasına gerek yoktur (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management> (Erişim tarihi: 15.02.2021). Buna karşılık yapılan bazı çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda 3. kuşak sefalosporin başlanmasını önerilmektedir (Contou et al. 2020).

Vitamin D'nin tedaviye yardımcı olarak kullanılması proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin azaltılması ve antiinflamatuvar sitokin konsantrasyonunun artırılması başta olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla pnömoni ve akciğer hasarını önleyebilir (Panarese and Shahini 2020).

Çinko'nun tedaviye yardımcı olarak kullanılması antiviral, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özellikliği ile Nuclear Factor kappa b (NF-Kb) sinyallemesinin inhibisyonunda, T hücrelerinin düzenlenmesinde ve sitokin fırtınalarının kısıtlanması başta olmak üzere çeşitli mekanizmalarla fayda sağlar (Skalny et al.2020).

Sonuç olarak COVID-19 hastalığı için etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır (HSGM 2021). Bu yüzden farklı ülke ve merkezler tarafından yapılan çalışmalar ve ilaçlar denemeleri neticesinde tedavi şemalarında değişiklikler yapılabilmektedir (Xu et al. 2020).

2.1.7. COVID-19 Aşıları

Virüsün yayılımındaki dikkat çekici artış ve bununla beraber COVID-19'a bağlı ölümlerin dünya genelinde hızla artmasıyla birlikte birçok araştırmacı SARS-CoV-2'den korunma amacıyla aşı çalışmalarına yönelmiştir (Soleimanpour and Yaghoubi 2021). Dünyanın dört bir tarafında aşı çalışmaları devam etmektedir.

DSÖ'nün ideal COVID-19 aşısının sahip olmasını beklediği bazı özellikler şunlardır (<https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-targetproduct-profiles-for-priority-diagnostics-to-support-response-to-the-covid-19-pandemic> (Erişim Tarihi: 10.02.2021):

- Her birey için (çocuklar, yaşlılar, immünsupresifler, hamileler) yeterli güvenlik düzeyine sahip olması
- Yan etkilerinin hafif, geçici ve minimal düzeyde olması
- Kısa sürede zarfında ve tercihen uygulanacak tek bir dozla en az %70 oranında koruyuculuk sağlayabilmesi
- Uzun süreli koruyucu etkisinin olması ve rapel dozu gerekliyse dahi yılda 1 dozdan fazla olmaması
- Taşınma, saklama ve uygulama işlemlerinin kolay olması

Aşılama ile viral enfeksiyonların bir kısmının önemli oranda azaldığı bazılarının da eradike edildiği bilinmektedir. COVID-19 aşıları bu tecrübelerden edinilen bilgilerle, 12-24 ay gibi çok kısa sayılabilecek bir zaman zarfında geliştirilmiş ve acil kullanım onayı almasıyla da aşılama programları ulusal ve küresel düzeyde fiilen başlamıştır. Aşılar ile asıl olarak hedeflenen bağışıklığın oluşturulması ve bu sayede etkenle tekrar karşılaşılması durumunda enfeksiyonun asemptomatik olarak ya da hafif semptomlarla geçirilmesinin sağlanmasıdır. COVID-19 pandemisinde hedeflenen öncelikli amaç ise hastalığın şiddetinin azaltılması bu sayede ölüm oranlarının düşürülmesidir. Aşılama oranlarını hızla yükseltmek pandeminin sona ermesinde önemli bir rol oynayacaktır (Demirbilek ve ark. 2021).

2021 yılının ocak ayında elde edilen veriler doğrultusunda dünya genelinde yürütülmekte olan 214 aday aşı çalışması bulunmaktadır. Klinik deneme fazına ulaşabilen aşı sayısı 52'dir. Bir aşının üretim süreci normal koşullarda ortalama olarak 10-15 yıl sürebilmekle beraber aciliyet arz eden global problemlerin olması durumunda bu süre 12-24 aya kadar düşürülebilmektedir (Sharma et al. 2020).

Zayıflatılmış canlı aşilar virüsün, seri hücre kültürlerinde ya da genetik müdahaleler sayesinde virülansının azaltılmasıyla geliştirilen aşılardır (Badget et al. 2002). Bu grubun en bilindik üyeleri kızamık ve verem aşılarıdır. Hızlı immün yanıt sağlarlar ve çoğunlukla tek doz aşı ile istenilen bağışıklık düzeyine ulaştırırlar (Jain et al. 2020). Bu aşı türünü geliştirmek amaçlı; Amerikan orjinli bir şirket olan Codagenixle beraber Hindistan Serum Enstitüsü'nün ortaklaşa geliştirdiği aşı çalışması ve yine Hindistan orjinli Immunologicals şirketi ile Avustralya kökenli Griffith Üniversitesi'nin aşı çalışması bulunmaktadır. İnaktive virüs aşısı çalışmaları ise etkenin yüksek sıcaklıkta ya da birtakım kimyasal maddelerle birlikte işlemden geçirilerek inaktif hale getirilmesi ile geliştirilmiş olan aşılardır. Canlı aşılarında olduğu gibi aktivasyon riski bulunmamaktadır. Çoğunlukla adjuvan maddeler ile kombine edilirler ve bu sayede bağışıklık yanıtının artırılması hedeflenir. Rapel dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (Jeyanathan et al. 2020). Bu aşı türünün en bilindik örnekleri ise influenza, inaktif polio aşısıdır. Sinovac Biotech şirketinin ürettiği CoronoVac inaktive virüs aşısına örnektir ve ülkemizde bu aşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Çin ve Hindistan'da ayrıca üç inaktive virüs aşı çalışmasının da devam ettiği bilinmektedir. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen protein bazlı aşilar ise yüzey antijenleri ve yapısal proteinlerin kullanımı ile geliştirilmiş olan aşılardır. Çoğunlukla spike proteinler ya da reseptör bağlanma bölgesi (RBB) gibi proteinler kullanılmaktadır (Wang et al. 2020b). Zayıf antijenik özelliklerinden dolayı adjuvan maddelerle kombine edilmektedirler. Novavax şirketinin geliştirmiş olduğu (NVX-CoV2373) aşısının faz 3 çalışması sürmektedir. Anhui Zhifei Longcom şirketinin yürüttüğü diğer bir protein bazlı aşı çalışması da bulunmaktadır.

Nükleik asitlerle üretilmiş olan aşilar güvenli aşılardır. Düşük immünojenitelerinden dolayı rapel dozlar gerekebilmektedir. Faz 3 çalışması devam eden INO4800 DNA

aşısı SARS-CoV-2 spike proteinini kodlamaktadır. Bu aşı İnovio Pharmaceuticals şirketince Amerika'da üretilmektedir. Etkinliği hayvan deneyleriyle test edilmektedir (Smith et al. 2020). Haberci RNA (mRNA) aşıları, viral antijenlerin kodlandığı mRNA moleküllerinin konak hücre sitoplazmasına ulaşımını sağlayarak, viral proteinleri konakçıya sentezleterek bağışıklık sağlamayı hedefler. Enfeksiyona sebep olmazlar, mikroorganizmayla herhangi bir benzerlikleri yoktur. Bunun yanısıra yüksek etkinliğe ve daha hızlı üretim için avantaja sahiptirler. Biontech ve Pfizer ortaklaşa çalışması ile üretilmiş olan BNT-162 aşısı ülkemizde an itibariyle en yaygın uygulanan aşıdır. Spike proteine karşı antikor yanıtı oluşturarak, hücrel immünitenin uyarılmasını sağlar (Mulligan et al. 2020).

Viral vektör bazlı aşılar koronavirüsün antijenik proteinlerinin güvenli olduğu bilinen adenovirüs, veziküler stomatit virüsü gibi diğer bazı virüslerin vektör olarak kullanımı sayesinde insan vücuduna aktarılması yöntemi ile geliştirilmiş aşılardır (Poland et al. 2020). Üretim süreçleri hızlıdır bunun yanısıra hem hücrel bağışıklığı hem de antikor gelişimini güçlü bir şekilde uyarmaları bu aşıları daha etkili kılmaktadır. En bilindik örneği Rusya kökenli GAM-COVID-Vac (Sputnik V), Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca firmalarınca üretilen ChA-dOx1-nCoV-19 aşısıdır. Bahsedilen bütün bu aşılar faz 3 aşamasında olup etkinlikleri ve güvenlikleri gösterilmiştir.

Pfizer/BioNTech Comirnaty aşısı 31 Aralık 2020'de, SII/Covishield ve AstraZeneca/AZD1222 aşıları 16 Şubat'ta, Janssen/Ad26.COV 2.S 12 Mart 2021'de, Moderna COVID-19 aşısı (mRNA 1273) 30 Nisan 2021'de, Sinopharm COVID-19 aşısı 7 Mayıs 2021'de Sinovac-CoronaVac 1 Haziran 2021'de DSÖ Acil Kullanım Listesi'nde listelenmiştir (Yavuz 2020).

Aşı uygulamaları ülkemizde Sağlık bakanlığımız tarafından 14.01.2021 tarihinde onaylanarak öncelik Sağlık çalışanları ve yüksek risk grupları olmak üzere başlatılmıştır. 14 Ocak'tan itibaren CoronaVac ve 12 Nisan 2021'den itibaren ise Pfizer Comirnaty aşıları uygulanmaya başlamıştır. 30 Haziran 2021 tarihinden itibaren 50 yaşından büyüklerin ve sağlık çalışanlarının üçüncü doz aşı olması yönünde karar alınmıştır. 16 Ağustos 2021'de ise yurt dışına çıkışlarda bazı ülkeler tarafından iki doz

Pfizer-Comirnaty aşısı istenmesi nedeniyle, iki doz CoronaVac ve bir doz Pfizer Comirnaty yaptıranlara dördüncü doz aşısı hakkı tanımlanmıştır. 3 Kasım 2021'de 2 doz Pfizer-Comirnaty aşısını yaptıranlar için 6 ay sonra 3. doz Pfizer- Comirnaty aşısını yapılabileceği yönünde karar alınmıştır https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_COVID-19_aşılması (Erişim Tarihi:12.11.2021).

Ülkemizde CoronaVac aşısı ve Comirnaty (Pfizer) aşısı yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamıza hasta verilerini dahil etmeye başladığımız 1 Temmuz 2021 tarihinde ülkemizde 50 655 340 doz aşısı uygulanmış olup, iki doz aşısı yapılan 18 yaş üstü kişi sayısı 15 229 054'tür. Çalışmamıza veri toplamayı sonlandırdığımız 31 Ekim 2021 tarihinde ise ülkemizde 116 280 951 doz aşısı uygulanmış olup tek doz aşısı uygulanan kişi sayısı 55 392 343, iki doz aşısı uygulanan kişi sayısı 48 655 853, üç doz aşısı uygulanan kişi sayısı ise 11 136 208'dir. 18 yaş üstü iki doz aşısı olanların toplam nüfusa oranı %78,39, en az bir doz aşısı olanların oranı ise %89,24 olarak gerçekleşmiştir (<https://covid19asi.saglik.gov.tr> (Erişim tarihi:12.11.2021)).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışma; kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi Kampüsü COVID Servisi'nde 01.07.2021- 31.10.2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hastaların verileri kullanılarak yürütülmüştür.

3.3. VERİ TOPLAMA ARACI VE YÖNTEMİ

3.3.1. Veri Toplama Formları

Veri toplama materyali hastalık risk skoru ve değerlendirme formu, hastalık şiddet skoru ve değerlendirme formu ve aşılama süreci değerlendirme formu olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Hastalık risk skoru ve değerlendirme formu ile hastalık şiddet skoru ve değerlendirme formu T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün hazırlamış olduğu rehber esas alınarak oluşturulmuştur (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf> (Erişim Tarihi: 12.11.2021)).

3.3.1.1. Hastalık risk skoru ve değerlendirme formu

Güncel literatür verileri doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan ve COVID-19 hastalığının ağır geçirilmesine zemin hazırlayan parametrelerin değerlendirildiği ve skorlandığı formdur. Hastalık riski değerlendirmesinde kullanılan parametreler şunlardır:

- Yaş
- Sigara kullanımı
- Beden Kitle İndeksi

- İmmüsupresyon durumu (Kemik iliği veya organ nakli, birincil immü yetmezlikler, son 30 g¼n içinde en az 14 g¼n>20 mg/g¼n prednizona eşdeğer kortikosteroid kullanımı, son 90 g¼n içinde infliksimab gibi biyolojik madde kullanımı, metotreksat gibi immümod¼lat¼r kullanımı, kanser nedeniyle kemoterapi alımı)
- Komorbid durumlar (Hipertansiyon, Tip1 ve Tip 2 Diyabet, KOAH, kardiyovask¼ler hastalık ¼yk¼s¼, g¼nl¼k ilaç kullanımı gerektiren astım, kanser)

Her bir parametre araştırmacılar tarafından kategorize edilmiş ve puanlandırılmıştır. Değerlendirilen parametrelerde; >60 yaş, sigara kullanımı, BKI>30, immüsupresyon durumu ve her bir komorbidite için 1 puan olacak şekilde puanlandırılmıştır. Her bir hasta için risk değerlendirme puanı 0-9 puan aralığında bir değer olarak belirlenmiştir. Y¼ksek puanlar hastanın risk d¼zeyinin arttığını ifade etmektedir.

3.3.1.2. Hastalık şiddet skoru değerlendirme formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan hastalık şiddet skoru formunda COVID-19 hastalık izlemi sırasında hastalık prognozu ile doğrudan ilintili olan parametreler yer almıştır. Bu parametreler şunlardır:

- Lenfosit sayısı
- CRP
- Ferritin,
- D-Dimer
- Solunum sayısı
- Spo2 değer
- AC radyoloji g¼r¼nt¼leme bulguları

Kan lenfosit sayısı <800/ μ l, CRP >50 mg/L, ferritin >500ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml, solunum sayısı 24 ve ¼zeri olması, oda havası Spo2 93 ve altı olması 1 puan, AC radyoloji g¼r¼nt¼lemesi bilateral yaygın (>%50) tutulumu olması 2 puan, yaygın tutulum olmayıp COVID-19'la uyumlu değerlendirilmesi 1 puan olacak şekilde puanlandırılmıştır. Bu değerler alınırken hastanın servis yatışı sırasındaki t¼m

değerleri taranmış olup en kötü değerler esas alınmıştır. Her bir hasta için hastalık şiddet skorunda 0-8 aralığında bir değer verilmiştir.

Puan artışı; hastalık seyrinin ağırlığını ifade etmektedir.

3.3.2. Hastalık ve aşılama süreci değerlendirme formu

Hastaların aşılanma durumlarının, aşı oldular ise hangi aşından kaç doz olduklarının, son doz aşığı hangi tarihte yaptırdıklarının, COVID-19 tanısının RT-PCR yöntemiyle onaylandığı tarihin ve hastalık sürecinde yoğun bakım ünitesine yatış durumlarının kayıt altına alındığı formdur. İlgili verilere hastane otomasyon sistemi üzerinden ulaşılarak kayıt altına alınmıştır.

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ve grafikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama \pm standart sapma; normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca, 1. ve 3. Çeyreklikler; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler kullanılarak verilmiştir. Yoğun bakıma yatış bağımlı değişkeni ile ilişkili olabilecek bağımsız değişkenlerden kategorik olanlar Pearson ki-kare ve Fisher's ki-kare testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenler Mann Whitney U ile değerlendirilmiştir.

Yoğun bakıma yatış için olası risklerin kestirimi Binary Logistic Regresyon Analizleri ile değerlendirilmiştir. Regresyon modelinde yoğun bakıma yatış ile ilişkili değişkenlerle yapılan yoğun bakıma yatış ile ilgili modele dahil edilme kriteri olarak, tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak kabul edilmiştir. Birçok değişkeni (yaş, sigara içme durumu gibi) kapsayan kompozit değişkenler olan Risk skoru ve Şiddet skoru da birer değişken olarak modele dahil edilmiştir. Model uyumunu değerlendirmek için Hosmer Lemeshow uyum iyiliği istatistikleri kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Araştırmadaki istatistiksel analizler için araştırmada SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

3.5. KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER VE KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek bir merkezde ve dört aylık bir zaman diliminde yatan hastaların verileri ile yapılmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısıtlıdır.

Çalışmamız sadece yatarak tedavi gören hastalar ile yürütüldüğünden, aşıların enfeksiyonlardan veya hastaneye yatıştan ne ölçüde koruduğu ile ilgili fikir vermemektedir.

Çalışmamız kesitsel tipte tanımlayıcı bir araştırma olduğundan sonuçlarımız evrene genellenemez ve herhangi bir neden sonuç ilişkisi kurma iddiamız yoktur.

3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 25.10.2021 tarih ve E-71522473-050.01.04-74700-489 (Ek-1) sayılı onayı ile çalışmaya başlanmıştır.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 30.11.2021 tarih ve E-71522473-050.01.04-835562-536 (Ek-2) sayılı onayı ile çalışma grubu genişletilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $57,7 \pm 15,71$ Standart Sapma (SS) olan; 397 erkek ve 457 kadın olmak üzere toplam 854 kişi dâhil edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri (n=854)

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	397
	Kadın	457
Yaş	≥ 60	484
	< 60	370
Yaş (Ortalama\pmOrtalama Sapma)		$57,7 \pm 15,71$

Hastalık risk skorunda kullanılan parametrelerin dağılımına baktığımızda; hastaların %56,7'sinin 60 yaşından küçük olduğu, %73'ünün aktif sigara içmediği, %71,2'sinin VKİ'inin 30'dan küçük olduğu, immünesüpresif olmayan hasta oranı %98,7 iken, komorbid hastalığı olmayan hasta oranı ise %41 olduğu görülürken, median risk skoru 2,00 (1,00-4,00) olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalık Risk Skoru ve Bileşenlerinin Dağılımı

Özellikler	Sayı	Yüzde
Yaş	≥ 60	370
	< 60	484
Sigara içme durumu	İçiyor	231
	İçmiyor	623
Vücut Kitle İndeksi	≥ 30	246
	< 30	608
İmmünesüpresyon	Var	11
	Yok	843
Komorbid hastalık sayısı	Yok	350
	1	149
	2	178
	3	145
	4 ve üzeri	32
Risk Skoru (median, 1.-3.çeyreklik)		2,00 (1,00-4,00)

Çalışmamızda hastalık şiddet skoru bileşenlerine baktığımızda; katılımcıların %59,4'ünde lenfosit sayısı 800'ün üstünde, %69,4'ünde CRP değeri 50'den büyük, %60,7'sinde ferritin değeri 500'ün altında, %76,5'inde D-dimer 1000'in altında, %65,2'sinin solunum sayısı 24'ten az, %68,7'sinde SpO2 93 un altında ve %68'inin akciğerinde yaygın infiltrasyon olduğu görülürken, şiddet skoru median değeri 4,00 (3,00-6,00) olarak hesaplandı. Hastaların %18,3'ünün hastalık seyrinde yoğun bakıma ihtiyaç duyduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Hastalık Şiddet Skoru ve Bileşenlerinin Dağılımı

Parametreler	Kesim Noktası	Sayı	Yüzde
Lenfosit sayısı / μ l	<800	347	40,6
	\geq 800	507	59,4
CRP (mg/L)	>50	593	69,4
	\leq 50	261	30,6
Ferritin (ng/ml)	\geq 500	336	39,3
	<500	518	60,7
D dimer (ng/ml)	\geq 1000	201	23,5
	<1000	518	76,5
Solunum Sayısı	\geq 24	201	34,8
	<24	653	65,2
SpO2	\leq 93	587	68,7
	>93	267	31,3
Akciğer İnfiltrasyonu	Yok	35	4,1
	Yaygın olmayan	238	27,9
	Yaygın	581	68,0
Şiddet Skoru (median, 1.-3.çeyreklik)		4,00 (3,00-6,00)	
Yoğun bakım ihtiyacı olan		156	18,3
Yoğun bakım ihtiyacı olmayan		698	81,7

Hastaların %49,2'sinin hiç aşı yaptırmamış olduğu; %27,0'sinin iki doz CoronaVac, %6,4'ünün bir doz Comirnaty, %6'sının üç doz CoronaVac, %4,8'inin bir doz CoronaVac, %3,7'sinin iki doz Comirnaty, %2,8'inin iki doz CoronaVac ile bir doz Comirnaty aşılarını yaptırdığı saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Aşılama Durumlarının Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Aşılammamış	420	49,2
1 doz CoronaVac	41	4,8
2 doz CoronaVac	231	27,0
3 doz CoronaVac	51	6,0
1 doz Comirnaty	55	6,4
2 doz Comirnaty	32	3,7
2 doz CoronaVac 1 doz Comirnaty	24	2,8
Toplam	854	100,0

Hastalık risk skoru bileşenlerinden sigara içme durumu ($p<0,001$) ve vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olmasının ($p=0,006$) yoğun bakım ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyaç Durumlarına Göre Hastalık Risk Skoru Bileşenlerinin Karşılaştırılması

Özellikler		Yoğun Bakım İhtiyacı (n/%)		P
		Var	Yok	
Yaş	≥ 60	75(20,3)	295(79,7)	0.185*
	<60	81(16,7)	403(83,3)	
Sigara içme durumu	İçiyor	67(29,0)	164(71,0)	$<0.001^*$
	İçmiyor	89(14,3)	534(85,7)	
Vücut Kitle İndeksi	≥ 30	59(24,0)	187(76,0)	0.006*
	<30	97(16,0)	511(84,0)	
İmmünsüpresyon	Var	1(9,1)	10(90,9)	0.699**
	Yok	155(18,4)	688(81,6)	
Komorbid hastalık sayısı	1	28(18,8)	121(81,2)	0.187*
	2	37(20,8)	141(79,2)	
	3	30(20,7)	115(79,3)	
	4	9(28,1)	23(71,9)	

*Pearson Ki kare test, **Fisher's Exact Test

Hastalık şiddet skoru bileşenlerinden; lenfosit sayısı, CRP, ferritin, D-Dimer, solunum sayısı, SpO2 değeri ve akciğer radyoloji görüntüleme bulgularının tümünün yoğun bakım ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) arttırdığı bulunmuştur. (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyacı Durumlarına Göre Hastalık Şiddet Skoru Bileşenlerinin Karşılaştırılması

Özellikler		Yoğun Bakım İhtiyacı		P
		Var	Yok	
Lenfosit/ μ l	<800	102(29,4)	245(70,6)	<0.001*
	\geq 800	54(10,7)	453(89,3)	
CRP ng/ml	>50	127(21,4)	466(78,6)	<0.001*
	\leq 50	29(11,1)	232(88,9)	
Ferritin ng/ml	\geq 500	101(30,1)	235(69,9)	<0.001*
	<500	55(10,6)	463(89,4)	
D dimer ng/ml	\geq 1000	61(30,3)	140(69,7)	<0.001*
	<1000	95(14,5)	558(85,5)	
Solunum Sayısı	\geq 24	143(48,1)	154(51,9)	<0.001*
	<24	13(2,3)	544(97,7)	
SpO2	\leq 93	155(26,4)	432(73,6)	<0.001*
	>93	1(0,4)	266(99,6)	
Akciğer İnfiltrasyonu	Yok	1(2,9)	34(97,1)	<0.001*
	Yaygın olmayan	1(0,4)	237(99,6)	
	Yaygın	154(26,5)	427(73,5)	

*Pearson Ki kare test, **Fisher's Exact Test

Serviste yatan kadın hastaların %15,1'i yoğun bakım ihtiyacı duyarken, erkek hastaların %21,9'u yoğun bakım ihtiyacı duymuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir. ($p=0.01$). Hastalık risk ve şiddet skorunun yüksek olmasının yoğun bakım ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.001$) arttırdığı saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyacı Durumlarına Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Yoğun Bakım İhtiyacı		P	
	(n/%)			
	Var	Yok		
Cinsiyet	Erkek	87(21,9)	310 (78,1)	0.01*
	Kadın	69 (15,1)	388 (84,9)	
Risk Skoru (Median, 1-3 çeyreklik)	3,00 (1,0-4,0)	2,00 (1,0-3,0)	<0.001†	
Şiddet Skoru (Median, 1-3. Çeyreklik)	6,00 (6,0-7,0)	4,00 (3,0-5,0)	<0.001†	
Aşılama Durumu	Aşısız	90 (21,4)	330 (78,6)	0.108*
	1 doz Comirnaty	7(12,7)	48(87,3)	
	2 doz Comirnaty	3 (16,7)	15 (83,3)	
	1 doz CoronaVac	7 (17.1)	34 (82.9)	
	2 doz CoronaVac	40 (17.3)	191 (82.7)	
	3 doz CoronaVac	8 (15.7)	43 (84.3)	
	2 doz CoronaVac 1 doz Comirnaty	-	24 (100.0)	

*Pearson Ki kare test, †Mann Whitney U Test

Erkek cinsiyette yoğun bakım ihtiyacı kadın cinsiyete göre anlamlı oranda yüksektir. Hastalık risk skorunun bir birim artması yoğun bakıma yatış riskini 1,33 kat, hastalık şiddet skorunun bir birim artması ise 2,85 kat arttırmaktadır. Tüm hastaların dahil edildiği modelde aşılama durumu incelendiğinde üç kez aşı (üç doz CoronaVac ya da iki doz CoronaVac bir Comirnaty aşısı) olmanın yoğun bakıma yatış riskinde %82'lik bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (Tablo 8-9).

Tablo 8: Yoğun Bakıma Yatış Riskinin Değerlendirildiği Lojistik Regresyon Modelinde Yer Alan Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Bağımlı Değişkenler	Bağımsız Değişkenler
Yoğun Bakım İhtiyacı	Cinsiyet
<i>Olan (1)</i>	<i>Erkek (1)</i>
<i>Olmayan (0)</i>	<i>Kadın (0)</i>
	Risk Skoru
	Şiddet Soru
	Aşılama Durumu
	<i>Aşısız (0)</i>
	<i>Bir Sinovac ya da Bir Biontech aşısı olma (1)</i>
	<i>İki Biontech aşısı olma (2)</i>
	<i>Üç Sinovac ya da İki Sinovac Bir Biontech aşısı olma (3)</i>
	<i>İki Sinovac aşısı olma (4)</i>

Tablo 9: Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for	
					EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (1)*	-,075	,225	,,737	,927	,597	1,441
Risk skoru	,287	,073	,000	1,332	1,154	1,538
Şiddet Skoru	1,049	,091	,000	2,854	2,386	3,415
Aşılama*			,011			
Aşılama (1)	-,271	,406	,504	,763	,344	1,689
Aşılama (2)	-,838	,645	,194	,433	,122	1,532
Aşılama (3)	-1,712	,494	,001	,180	,068	,476
Aşılama (4)	-,504	,290	,082	,604	,342	1,067
Sabit	-7,428	,573	,000	,001		

Omnibüs test sonucu ile X^2 282,451 $p \leq 0.001$ olup, model istatistiksel olarak anlamlıdır. Model uyumunun değerlendirildiği Hosmer Lemeshow testi ile de model uyumlu saptanmıştır ($p=0,101$). Modelin doğru sınıflandırma oranı %85,5'tir (Tablo 9).

Tablo 11'de yer alan değişkenlerin sınıflandırmasına göre yapılan çalışmada; üç doz CoronaVac aşısı olanlarda yoğun bakıma yatış riskinde %77'lik bir azalma olmaktadır. Yoğun bakıma yatış riski ilk model ile benzer şekilde cinsiyete göre değişmezken, hastalık şiddet ve risk skoru arttıkça sırasıyla 2,83 ve 1,34 kat artmaktadır (Tablo 10-11).

Tablo 10: Yoğun Bakıma Yatış Riskinin Değerlendirildiği Lojistik Regresyon Modeli'nde Yer Alan Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

Bağımlı Değişkenler	Bağımsız Değişkenler
Yoğun Bakım İhtiyacı	Cinsiyet
Olan (1)	<i>Erkek (1)</i>
Olmayan (0)	<i>Kadın (0)</i>
	Risk Skoru
	Şiddet Soru
	Aşılama Durumu
	<i>Aşısız (0)</i>
	<i>Bir Comirnaty aşısı olma (1)</i>
	<i>İki Comirnaty aşısı olma (2)</i>
	<i>Bir CoronaVac aşısı olma (3)</i>
	<i>İki CoronaVac aşısı olma (4)</i>
	<i>Üç CoronaVac aşısı olma (5)</i>

Tablo 11: Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for	
					EXP(B)	
					Lower	Upper
Cinsiyet (1)	-,065	,226	,774	,937	,602	1,459
Şiddet Skoru	1,041	,092	,000	2,833	2,367	3,390
Risk Skoru	,295	,074	,000	1,343	1,162	1,553
Aşılanma durumu			,069			
Aşılanma durumu (1)	-,099	,532	,852	,906	,319	2,570
Aşılanma durumu (2)	-,853	,645	,186	,426	,120	1,508
Aşılanma durumu (3)	-,471	,565	,405	,624	,206	1,891
Aşılanma durumu (4)	-,519	,290	,074	,595	,337	1,051
Aşılanma durumu (5)	-1,484	,513	,004	,227	,083	,619
Sabit	-7,404	,574	,000	,001		

Hastalardan karma aşı olanlar -iki doz CoronaVac ve bir doz Comirnaty- analiz dışı bırakılarak elde edilen modelde omnibus test sonucu ile X^2 275,660 $p \leq 0.001$ olup, model istatistiksel olarak anlamlıdır. Model uyumunun değerlendirildiği Hosmer Lemeshow testi ile de model uyumlu olarak saptanmıştır ($p=0,155$). Modelin doğru sınıflandırma oranı %85,4'tür (Tablo 11).

En az bir doz Comirnaty aşısından sonra bir hafta geçmiş olanlar ve en az bir doz CoronaVac aşısından sonra iki hafta geçmiş olanlar etkin aşıllı olarak kabul edilip, son aşılanma tarihi ile COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru tarihi arasındaki süre 6 aydan fazla olanlar da aşısız kabul edildiğinde; aşısızların %21,4'ü yoğun bakım ihtiyacı duyarken, aşıllıların sadece %14,6'sı yoğun bakım ihtiyacı duymuş olup aşılanmanın yoğun bakım ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı ($p=0,01$) saptanmıştır (Tablo 12).

Aşılı olanlarda yoğun bakıma yatış riskinde %42 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Hastalık risk skorunun bir birim artması yoğun bakıma yatış riskinde 1,26 kat, hastalık şiddet skorunun bir birim artması yoğun bakıma yatış riskinde 2,79 kat artışa neden olmuştur (Tablo 13).

Tablo 12: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakım İhtiyacı ile Aşılama Durumlarının Karşılaştırılması

Aşılı durumu	Yoğun bakım ihtiyacı		p
	Var	Yok	
Aşılı *	57 (%14,6)	334 (%85,4)	0.010
AŞISIZ	99 (%21,4)	364 (%78,6)	

* 6 ay içerisinde en az bir doz aşı olanlar aşılı kabul edilmiştir.

Tablo 13. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Yoğun Bakıma Yatışı ile İlişkili Bağımsız Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi ile Değerlendirilmesi

Özellikler	B	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Aşılı olma durumu	-,540	1	,027	,583	,361	,942
Risk Skoru	,236	1	,001	1,266	1,106	1,450
Şiddet Skoru	1,029	1	,000	2,798	2,349	3,331
Erkek cinsiyet	-,082	1	,713	,921	,596	1,425
Sabit	-7,280	1	,000	,001		

Modelde omnibus test sonucu ile X^2 272,500 $p \leq 0.001$ olup, model istatistiksel olarak anlamlıdır. Model uyumunun değerlendirildiği Hosmer Lemeshow testi ile de model uyumlu olarak saptanmıştır ($p=0,305$). Modelin doğru sınıflandırma oranı %85,9'dur (Tablo 13).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 küresel düzeyde yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmasıyla birlikte, sağlık sistemlerini ciddi oranda zorlayacak düzeyde hastane yatışlarını da beraberinde getirmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitesi yatışları, sağlık hizmetlerinde ciddi aksamalara neden olmuştur. Gerek COVID-19 hastalarının prognozu açısından gerek sağlık hizmetlerinin eksiksiz sürdürülebilirliği açısından hastane ve yoğun bakım ünitesi yatışları büyük önem arz etmektedir. Türkiye’de aşılama çalışmaları Coronovac ve Comirnaty aşıları ile sürdürülmektedir. Aşılama ise elimizde yegâne silah olarak görülmektedir.

Bu araştırmada; COVID-19 aşılarının yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesi ihtiyacı üzerindeki etkisini değerlendirirken, farklı aşılama durumlarına göre de hastaların prognozları karşılaştırıldı. Birçok farklı model oluşturularak yapılan lojistik regresyon analizlerinde tutarlılık gösteren modeller değerlendirildi. Tüm hastaların analiz edildiği modelde; üç doz (2 doz CoronaVac + 1 doz Comirnaty veya 3 doz CoronaVac) aşısı olunmasının yoğun bakım ünitesine yatış riskinde %82 oranında bir azalma sağladığı belirlendi. Karma aşı (2 doz CoronaVac + 1 doz Comirnaty) olanlar değerlendirme dışı bırakılarak yapılan analizde ise; 3 doz CoronaVac aşısı olanlarda yoğun bakım ünitesine yatış riskinde %77’lik bir azalma olduğu saptandı. Aşılama durumlarının birbirleri arasındaki karşılaştırmaları için oluşturulan bazı modeller tutarlı dağılım göstermemesi nedeniyle değerlendirme yapılamadı.

Çalışmamızda en az bir Comirnaty aşısından sonra bir hafta en az bir CoronaVac aşısından sonra iki hafta geçmiş olanları aşılı olarak kabul edip, son aşılama tarihi ile COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru tarihi arasındaki süre 6 aydan fazla olanları ise aşısız kabul ederek yaptığımız karşılaştırmada ise aşı tipi fark etmeksizin en az bir doz aşı olanların %14,6’sının; aşısız hastaların ise %21,4’ünün yoğun bakım ihtiyacı olduğu görüldü. Aşılı olanlarda yoğun bakıma yatış riskinde %42 azalma olduğu saptanmıştır. Bu oranın görece düşük çıkması aşı sayısı ve türünün değerlendirmeye alınmaması ve çalışmanın hastanede yatan hastalarda yapılmış

olmasından kaynaklanıyor olabilir. Aşılama sayesinde hiç hastane tedavisine ihtiyaç duymayan hastalar da dikkate alındığında yoğun bakıma yatış riskinin yatan hastalarda %42 oranında azalmasının önemi daha iyi anlaşılacaktır. Dagan ve ark. nın (2020) Comirnaty aşısının COVID-19'a karşı etkinliğini araştırdıkları çalışmanın sonucuna göre şiddetli COVID-19 için %92 koruyucu bulunmuştur. Bernal ve ark. nın (2021) Comirnaty ve Oxford aşılarıyla yaptıkları çalışmada ise Comirnaty aşısı alfa ve delta varyantlarına karşı da %93,7 ve %88,0 gibi yüksek oranda koruyucu bulunmuştur. Tanrıöver ve ark. nın (2021) Coronavac aşısının etkinliğiyle alakalı yaptıkları çalışmada ise %83,5'lik aşı etkinliği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada aşılamanın ağır hastalıktan koruyuculuğunun anlamlı çıkması yanında koruyuculuğun görece düşük görünmesi çalışmanın yalnızca yatarak tedavi alan COVID-19 hastalarında yapılmış olması nedeniyle beklenen bir durumdur. Bu çalışmanın veri analizinin yapıldığı tarihlerde hastanede yatan hastaların aşılama durumlarına göre prognozlarının değerlendirildiği bir çalışma bulunamadı.

Çalışmamızda erkeklerin yoğun bakım ihtiyacının kadınlara oranla anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p=0,01$). Xie ve ark. nın (2020) yaptıkları çalışmada erkek cinsiyet, COVID-19 hastalığı açısından yüksek riskli bulunmuştur. Grasselli ve ark. nın (2020) yoğun bakım ünitesinde takip edilen 3988 hastayı değerlendirdikleri çalışmasında da erkek cinsiyet mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamız literatür verilerini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda yer alan hastalık hastalık risk skoru parametreleri tek tek ele alındığında; sigara içme ($p<0,001$) ve yüksek boy kilo endeksi ($p=0,006$) ağır hastalık geçirme riski ile ilişkili bulundu. Hastalık risk skorlamasında gerçekleşen her bir puan artışının, yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında yoğun bakıma yatış riskini yaklaşık %33 artırdığı görüldü. Yoğun bakım ihtiyacı duyan hastaların hastalık risk skoru puan ortalamasının (3,00) yoğun bakım ihtiyacı duymayan hastaların puan ortalamasından (2,00) yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Sandalcı ve ark. (2020) diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik akciğer hastalıkları varlığının yoğun bakım ihtiyacının artışına neden olduğunu belirtmişlerdir. Xie ve ark. (2020) da komorbiditesi olan ve/veya 60 yaş üstü hastaların yüksek riskli

olduğunu belirtmişlerdir. Docherty ve ark. nın (2020) İngiltere’de yatarak tedavi alan 16 749 COVID-19 hastasını değerlendirdikleri çalışmada artan yaş ve obezite dahil komorbid durumların yüksek mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda yaş, immünsüpresyon durumu ve komorbid hastalık gibi risk parametreleri tek tek karşılaştırıldığında ağır hastalık geçirme riskinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır. Bu durum farklı yaş grubundaki hastaların aşılama durumlarının farklılık göstermesi, çalışmamızın zaten yatarak tedavi gören ve dolayısıyla hastaneye yatış endikasyonu olan hastalar üzerinde yapılıyor olması, immünsüpresif hasta sayısının az olması, komorbiditesi olan hastaların farklı yaş dağılımında olması ve aşılama durumlarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda yer alan hastalık şiddet skoru, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı’nın hazırlamış olduğu COVID-19 rehberinde yer alan veriler dikkate alınarak oluşturulmuştur. Hastalık şiddet skorunda yer alan parametreler tek tek ele alındığında herbirinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır (tüm parametreler için $p < 0,001$). Hastalık şiddet skorunda meydana gelen her bir puanlık artış yoğun bakıma yatış ihtiyacında 2.8 kattan fazla artışla ilişkili bulunmuştur. Huang ve ark. (2020) yoğun bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında yaygın olarak lökopeni, lenfopeni, protrombin zamanı ve D-dimer yükseliği görüldüğünü belirtmişlerdir. Yine bir meta analizde yüksek CRP, PCT, D-dimer ve serum ferritin düzeylerinin şiddetli COVID-19 ve yoğun bakım ihtiyacında artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Huang 2020b). Wu ve ark. nın (2020) yaptığı çalışmada hastaların göğüs bilgisayarlı tomografi görüntülemesindeki bulgularının hastalığın klinik seyriyle ilişkisi değerlendirilmiş olup, bu çalışmada lezyonların akciğer segment hacminin %50’sinden fazlasını işgal edip etmemesine göre puanlanmıştır ve pulmoner inflamasyonun derecesi ile klinik semptomlar ve laboratuvar sonuçları arasında önemli korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak; hastalığın engellenmesi kadar ağır hastalık tablosunun dolayısıyla yoğun bakım ünitesinde yatışların önüne geçilmesinin bu süreçte özellikle sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği açısından oldukça önemli olduğu aşikardır. COVID-19

tanısı alan hastalardan risk grubunda olanların hastalığının seyrinin yakın takipte bulunulması gerektiği unutulmamalıdır. Yatarak tedavi gören COVID-19 hastaların takibinde kullanılan hastalık şiddet skoru parametrelerinde meydana gelecek artışının hastalığın ağır geçirme riskini arttırdığı göz ardı edilmeyip gerekli müdahallerin yapılması ve yoğun bakım ihtiyacı açısından hazırlıklı bulunulması önerilmektedir.

Çalışmamızda; üç doz aşılama (2 doz CoronaVac+ 1 doz Comirnaty veya 3 doz CoronaVac) hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde ve yoğun bakıma yatışın azaltılmasında etkili bulunmuştur. Bu durum aşılanmanın önemli olduğu kadar rapel aşı dozlarının yapılmasının önemini de bir kez daha ortaya koymaktadır. Bulduğumuz sonuçlar COVID-19 hastalarının tümünü yansıtmamakta olup sadece pandemi servisinde yatarak tedavi gören hastaları temsil etmektedir. Yeni aşılamanın kullanılmaya başlanması, aşılamanın etkinliğinin zamanla değişkenlik gösterebilmesi, yeni COVID-19 mutasyon ve varyantlarının ortaya çıkması gibi nedenlerle benzer çalışmaların tekrarlanmasını öneriyoruz.



6.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: COVID-19 kimi hastalarda asemptomatik ya da hafif seyir gösterse de kimilerinde ise ağır seyretmektedir ve milyonlarca ölüme yol açmıştır. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılardan; hastalığa yakalanmanın önlenmesinde, hastalık şiddetinin hafifletilmesinde, mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda COVID servisinde yatmakta olan farklı aşı kombinasyonlarına sahip hastaların aşılama durumlarının hastalık prognozuna etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi Kampüsü'nde COVID Servisinde 01.07.2021- 31.10.2021 tarihleri arasında tedavi gören 854 COVID-19 hastasının verileri ile yürütülmüştür. Karşılaştırmalarda yer alan bağımlı değişken yoğun bakım ihtiyacı, bağımsız değişkenler; cinsiyet, risk skoru, şiddet skoru, aşılama durumlarıdır.

BULGULAR: Çalışmaya 397 erkek ve 457 kadın olmak üzere toplam 854 hasta dâhil edilmiştir. Yaş ortalaması $57,7 \pm 15,71$ standart sapma (SS) yıldır. Hastaların %18,3'ünde yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Hastaların %49,2'si hiç aşı olmamıştır. Farklı aşı kombinasyonları kullanılarak üç lojistik regresyon modeli oluşturulmuştur. İlk modelde üç doz CoronaVac ya da iki doz CoronaVac bir doz Comirnaty aşısı olmanın yoğun bakıma yatış riskini %82 oranında azalttığı, ikinci modelde üç doz CoronaVac aşısı olmanın yoğun bakım yatış riskini %77 oranında azalttığı, son modelde sadece aşı olmanın (hastalık öncesi 6 ayda en az bir doz) yoğun bakıma yatış riskinde %42'lik bir azalma sağladığı saptanmıştır.

SONUÇ: Hastalığın seyrinde risk parametrelerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın takip sürecinde hastalık şiddet skorlamasının yapılması, hastalığın prognozunun tahmininde önemli bir yer tutmaktadır. Yatan hastaların yoğun bakım ihtiyacının önlenmesinde aşılamanın önemli olduğu bir kez daha gösterilmiş olup, rapel aşı dozlarının yapılması durumunda bu etkinliğin daha da arttığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Comirnaty, CoronaVac, Yatan hasta, Yoğun bakım

SUMMARY

Evaluation of the Effect of Vaccination Status on the Prognosis of Covid-19 Patients Receiving Inpatient Treatment in the Pandemic Service

INTRODUCTION AND AIM: Although COVID-19 has an asymptomatic or mild course in some patients, it has a severe course in others and has led to millions of deaths. It is thought that vaccines developed against SARS-CoV-2 play an important role in the prevention of catching the disease and reducing mortality and morbidity. In our study, we aim to evaluate the effect of vaccination status on the prognosis of the disease in patients who have had different combinations of vaccination and are hospitalized in COVID service.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted with the data of 854 COVID-19 patients. The dependent variable included in the comparisons is the need for intensive care, independent variables are gender, risk score, severity score, vaccination status.

RESULTS: A total of 854 patients, 397 men and 457 women, were included in the study. Intensive care was needed in 18.3% of the patients. 49.2% of the patients have never been vaccinated. Three logistic regression models were created by using different combinations of vaccines. In the first model, being vaccinated by three doses of CoronaVac or two doses of CoronaVac and one dose of Comirnaty vaccine reduced the risk of hospitalization by 82%, in the second model, being vaccinated by three doses of CoronaVac vaccine reduced the risk of hospitalization in the intensive care unit by 77%, in the last model, only getting the vaccine (minimum one dose 6 months before the disease) was found to provide a 42% reduction in the risk of admission to the intensive care unit.

CONCLUSION: Evaluating the risk parameters well in the course of the disease and scoring the severity of the disease during the follow-up period of the disease have an important place in the prediction of the prognosis of the disease. It has been shown once again that vaccination is important in preventing the need for intensive care in inpatients and it is seen that this efficiency increases even more in the case of booster vaccine doses.

Keywords: COVID-19, Comirnaty, CoronaVac, Inpatient, Intensive Care

KAYNAKLAR

- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 296(2): E32-E40.
- Akbıyık A, Avşar ÖS. (2020). Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 5(2): 109-116.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 26(4): 450-452.
- Askin Gülsen, Burcu Arpınar Yigitbas, Berat Uslu, Daniel Drömann, Oguz Kilinc. (2020). "The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis", *Pulmonary Medicine*.
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. (2020). Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. Nov; 92(11): 2283-2285.
- Badgett MR, Auer A, Carmichael LE, Parrish C. R, & Bull J. J (2002). Evolutionary Dynamics of viral attenuation. *J Virol*. 76:10524-9.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT. (2020). Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. Jun; 295(3): 200463.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, Nigoghossian C, Ageno W, Madjid M, Guo Y, Tang LV, Hu Y, Giri J, Cushman M, Quéré I, Dimakakos EP, Gibson CM, Lippi G, Favaloro EJ, Fareed J, Caprini JA, Tafur AJ, Burton JR, Francese DP, Wang EY, Falanga A, McLintock C, Hunt BJ, Spyropoulos AC, Barnes GD, Eikelboom JW, Weinberg I, Schulman S, Carrier M, Piazza G, Beckman JA, Steg PG, Stone GW, Rosenkranz S, Goldhaber SZ, Parikh SA, Monreal M, Krumholz HM, Konstantinides SV,

- Weitz JI, Lip GYH. (2020). Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* Jun 16;75(23): 2950-2973.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y, Shen C, Li X, Peng L, Huang D, Zhang J, Zhang S, Wang F, Liu J, Chen L, Chen S, Wang Z, Zhang Z, Cao R, Zhong W, Liu Y, Liu L. (2020). Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* Oct; 6(10): 1192-1198.
- Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Agostini A, Borgheresi A, Minorati D, Galli M, Marotto D, Giovagnoni A. (2020). Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med.* Jul; 125(7): 636-646.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Sep 2. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan.*
- Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. (2021). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe.* Jan; 2(1): e13-e22.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. (2016) Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* Feb 10;19(2):181-93.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. (2020).

Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. Jul;159(1):81-95.

Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ. (2020). Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 10242:1973–87.

Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. (2020). The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. Jun; 95(6): 1124-1126.

Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, Plantefève G. (2020). Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care*. Sep 7;10(1):119.

Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. (2021). The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Critical care medicine*, 49(4), 598–622.

Cutts F, Smith PG. *Vaccination and world health*: J. Wiley & Sons; 1995

Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA. (2021). Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. Apr 15;384(15): 1412-1423.

Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. (2015). Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. Dec; 16(12): 1017-29.

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L,

- Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. May 22;369: m1985.
- Dülger D, Ekici S. (2020). Laboratory Diagnosis Methods of Today's Pandemic COVID-19. *Eurasian Journal Of Health Sciences ISSN 2651-3501 Eurasian JHS*; 3 (COVID-19 Special Issue):111-115.
- Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, Phan T, Eikenberry K, Kuang Y, Kostelich E, Gumel AB. (2020). To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infectious Disease Modelling*, 5, 293–308.
- Elicker BM, Webb WR. (2013) *Fundamentals of High-Resolution Lung CT: Common Findings, Common Patterns, Common Diseases and Differential Diagnosis*. Second Edi. Lippincot.
- Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, Eloit C. (2020). Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Jul 1;146(7):674-675.
- Feketea GM, Vlacha V. (2020). The Diagnostic Significance of Usual Biochemical Parameters in Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Albumin to Globulin Ratio and CRP to Albumin Ratio. *Front Med* 7.
- Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K. (2021) HEROES-RECOVER Cohorts. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance- Eight U.S. Locations, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Aug 27; 70(34): 1167-1169.
- Franquet T. (2001). Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001 Jul;1 8(1): 196-208.

- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M. (2020). COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* Oct 1; 180(10): 1345-1355.
- Guo W, Weng HL, Bai H, Liu J, Wei XN, Zhou K, Sande A. (2020). Quick community survey on the impact of COVID-19 outbreak for the healthcare of people living with HIV. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* May 10; 41(5): 662-666.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Landry DW. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017–1032.
- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. (2008). Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* Mar; 246(3):697-722.
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. (2020). Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus.* Mar 21; 12(3): e7355.
- Hemmer CJ, Geerdes-Fenge HF, Reisinger EC. (2020). COVID-19: Epidemiologische und klinische Fakten [COVID-19: epidemiology and clinical facts]. *Der Radiologe*, 60(10), 893–898.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe

illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* Jun 25; 58(7): 1021-1028.

Heper Y. (2020) COVID-19 Genel Bakış. içinde; Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı, Cem Heper, Rota Ofset, s: 67-81

Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* Nov 19;383(21): 2030-2040.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Cao B. (2020a). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.

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

Huntley B, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. (2020). Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*, 136(2), 303–312.

İşsever H, İşsever T, Öztan G. Epidemiology of COVID-19. *Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi* (2020). 3 (Suppl.1): S1-S13

- Jain S, Batra H, Yadav P, Chand S. (2020). COVID-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies and associated antiviral immune response. *Vaccines*; 8: 649
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller M. S, Lichty B. D & Xing Z (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. 20: 615-632
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH. (2020). for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. Feb 6; 7(1): 4.
- John TJ, Samuel R. (2000). Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European journal of epidemiology*. 2000; 16(7): 601-6
- Jung F, Krieger V, Hufert FT, Küpper JH. (2020). Herd immunity or suppression strategy to combat COVID-19. *Clin Hemorheol Microcirc*. 75(1): 13-17.
- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. (2020). Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. Aug; 296(2): E113-E114.
- Klompas, M., Baker, M. A., & Rhee C. (2020) Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*. Jul 13.

- Kobayashi Y, Ambrogio C, Mitsudomi T. (2018) Ground-glass nodules of the lung in never-smokers and smokers: clinical and genetic insights. *Transl Lung Cancer Res.* 7(4): 487-497.
- Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 224(1), 35–53.e3.
- Kuhlman JE, Kavuru M, Fishman EK, Siegelman SS. (1990). Pneumocystis carinii pneumonia: spectrum of parenchymal CT findings. *Radiology.* Jun; 175(3): 711-4.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. (2016). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* Sep 15; 128(11): 1533.
- Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* Jun;55(6): 327-331.
- Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. (2020). COVID-19 Infection Presenting with CT Halo Sign. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020 Feb 12; 2(1): e200026.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* Mar 13; 27(2): taaa021.
- Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* Aug 12;385(7): 585-594.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng

- Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W. (2020). Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. Feb 22;395(10224):565-574.
- McIntosh K. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention.
- Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. (2020). Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. May-Jun; 35: 101738.
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Raabe V, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi PY, Türeci Ö, Tompkins KR, Walsh EE, Frenck R, Falsey AR, Dormitzer PR, Gruber WC, Şahin U, Jansen KU. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 586: 589-593
- Ong S, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong M, Marimuthu K. (2020). Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 323(16), 1610–1612.
- Panarese A, Shahini E. (2020). COVID-19, and vitamin D. *Alimentary Pharmacol Ther*. 51(10): 993.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, Kennedy RB. (2020). SARS-CoV-2 Vaccine development: Current status. *Mayo Clin Proc*. 95: 2172-2188

- Radiology Cso. [Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: Expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (first edition).] *Chin J Radiol.* 2020; 54: E001.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go R, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* Apr 22;384(16):1503-1516.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* Mar 5;382(10):970-971.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin J, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. (2020). The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* Jul;158(1): 106-116.
- Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, Ziv M, Leshem E, Dodiuk-Gad RP (2020). Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *Journal of dermatological science*, 98(2), 75–81.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol.* 215(1):87-93.

- Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19 – Epidemiologie und Prävention [SARS-CoV-2/COVID-19-epidemiology and prevention]. *Der nephrologe*, 1–7. Advance online publication.
- Sandalcı B, Uyaroğlu OA, Sain Güven G. (2020). COVID-19’da kronik hastalıkların rolü, önemi ve öneriler. *FLORA*; 25.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA internal medicine*; 323(18): 1824–36.
- Schuchat A. (2011). Human vaccines and their importance to public health. *Procedia in Vaccinology*; 5: 120-6.
- Silva S, Silva C, Guarines KM, Mendes R, Pardee K, Kohl A, Pena L. (2020). Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS infectious diseases*, 6(9), 2319–2336.
- Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA- Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. Jul; 35(4): 219-227.
- Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. (2020). Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Rep*; 13(5): e236117.
- Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggler CR (2020). A review of the progresss and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*; 11: 585354.
- Nasreen S, Hannah Chung, Siyi He, Kevin A. Brown, Jonathan B. Gubbay, Sarah A. Buchan, Deshayne B. Fell, Peter C. Austin, Kevin L. Schwartz, Maria E. Sundaram, Andrew Calzavara, Branson Chen, Mina Tadrous, Kumanan

Wilson, Sarah E. Wilson, Jeffrey C. Kwong (2021). Effectiveness of mRNA and ChAdOx1 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario medRxiv 06.28.21259420.

Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* Apr;20(4):425-434.

Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, Gary EN, Walker SN, Schultheis K, Purwar M, Xu Z, Walters J, Bhojnagarwala P, Yang M, Chokkalingam N, Pezzoli P, Parzych E, Reuschel EL, Doan A, Tursi N, Vasquez M, Choi J, Tello-Ruiz E, Maricic I, Bah MA, Wu Y, Amante D, Park DH, Dia Y, Ali AR, Zaidi FI, Generotti A, Kim KY, Herring TA, Reeder S, Andrade VM, Buttigieg K, Zhao G, Wu JM, Li D, Bao L, Liu J, Deng W, Qin C, Brown AS, Khoshnejad M, Wang N, Chu J, Wrapp D, McLellan JS, Muthumani K, Wang B, Carroll MW, Kim JJ, Boyer J, Kulp DW, Humeau LMPF, Weiner DB, Broderick KE. (2020) Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* May 20; 11(1): 2601.

Soleimanpour S, Yaghoubi A. (2021). COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert review of vaccines*, 20(1), 23–44.

Şirin H, Özkan S. Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 Epidemiyolojisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, (2020) 28(Suppl): S6-13

Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, Köse Ş, Erdinç FŞ, Akalın EH, Tabak ÖF, Pullukçu H, Batum Ö, Şimşek Yavuz S, Turhan Ö, Yıldırım MT, Köksal İ, Taşova Y, Korten V, Yılmaz G, Çelen MK, Altın S, Çelik İ, Bayındır Y, Karaoğlan İ, Yılmaz A, Özkul A, Gür H, Unal S (2021) CoronaVac Study Group. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* Jul 17;398 (10296): 213-222.

- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. (2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* May; 18(5): 1023-1026.
- Türken M, Köse Ş. (2020). COVID-19 Bulaş Yolları ve Önleme. *Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi*; 30(Ek sayı): 36-42.
- Uğur Chousein EG, Çörtük M, Cınarka H, Tanrıverdi E, Turan D, Yıldırım BZ, Sezen CB, Özgül MA. (2020). Is there any effect of smoking status on severity and mortality of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia? *Tuberk Toraks.* Dec; 68(4): 371-378.
- Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, Boon P. (2020). Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *European journal of neurology*, 27(8).
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. (2020a). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* Mar 17;323(11): 1061-1069.
- Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. (2020b). Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol.* 11: 298
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. (2020c) Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* Jun; 92(6): 568-576.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong A, Grieve R, Harrison D, Goldacre B. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature*, 584(7821), 430–436.

- Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, Huang H, Li C. (2020) Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol.* May; 55(5): 257-261.
- Wu Z, McGoogan JM. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. (2020). Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* May;46(5): 837-840.
- Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 40(5), 998–1004.
- Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, Lu M. (2020) The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol.* Sep; 30(9): 4874-4882.
- Yavuz E. (2020). COVID-19 aşılıarı. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 24 (4): 223-34.
- Yavuz H, Aydın H. (2020). Laboratory findings in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cumhuriyet Medical Journal.* Jun 28; 198(2): 202.
- Yürümez Y, Alaçam M. (2020). Acil Serviste Covid-19 ve Yönetimi. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 1(Özel Sayı): 116-122.
- Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. (2020). Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol.*
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus

from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England journal of medicine, 382(8), 727–733.



EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI

vrak Tarih ve Sayısı: 25.10.2021-74700



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-74700-480
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

25.10.2021

Sayın Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İlgi : 05.10.2021 tarihli 480 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Hastalarının Aşılama Durumlarının Prognosta Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
25...1.10.2021.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Doğrulama Kodu: BSN58HU260 Pin Kodu: 32252 Belge Takip Adresi: <https://mukaye.gov.tr/ebd?ek=5783&ed=BSN58HU260&eS=74700>
Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocucuk Kampüsü, Kocucuk, Adapazarı/Sakarya Bilgi için: Yücel Demir
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629 Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Telefon No: 2953129

EK-2. ETİK KURUL DEĞİŞİKLİK ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.11.2021-83562



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-83562 -536
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

30.11.2021

Sayın Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İlgi : 09.11.2021 tarihli 536 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Hastalarının Aşılma Durumlarının Prognosa Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışma grubunun 01.07.2021-31.10.2021 tarihleri arasında yatan hastalar olarak genişletilmesinde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
30.11.2021.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSR52N2DJB Par Kodu: 41272

Belge Takip Adresi: <https://mekkiye.gov.tr/ebd/ek=5783&cD=B5R52N2DJB&cS=43562>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kurucuk Kampüsü, Kocucuk,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Derviş Çalışkan

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D

2014-2017 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010-2014 Azerbaycan Tıp Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

DOKTOR

IV- Mesleki Deneyimi

2018 Karaçoban İlçe Devlet Hastanesi

2018 Erzurum Şenkaya Akşar Aile Sağlığı Merkezi

2018 Karaçoban İlçe Devlet Hastanesi

2018- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği A.D

V- Diğer Bilgiler

2018 Kupa Uygulama Sertifikası

2018 Sülük Uygulama Sertifikası

2019 Larva Uygulama Sertifikası

2019 Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

2019 İşyeri Hekimliği Sertifikası