



**KORONAVİRÜS AŞILAMASININ BAŞLANGICINDAN
İTİBAREN YOĞUN BAKIMDA YATAN, ENTÜBE OLAN VE
VEFAT EDEN KORONAVİRÜS HASTALARININ AŞILANMA
DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Harun KURT
HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Erkan PEHLİVAN**

Doktora Tezi - 2025

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KORONAVİRÜS AŞILAMASININ BAŞLANGICINDAN İTİBAREN YOĞUN
BAKIMDA YATAN, ENTÜBE OLAN VE VEFAT EDEN KORONAVİRÜS
HASTALARININ AŞILANMA DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Harun KURT

Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Erkan PEHLİVAN**

**Tez Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ
Prof. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ
Prof. Dr. Edibe PİRİNÇCİ
Doç. Dr. Osman KURT
Dr. Öğr. Üyesi Kevser TUNCER**

**MALATYA
2025**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Erkan PEHLİVAN” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Koronavirüs Aşılmasının Başlangıcından İtibaren Yoğun Bakımda Yatan, Entübe Olan Ve Vefat Eden Koronavirüs Hastalarının Aşılama Durumunun Değerlendirilmesi” başlıklı Doktora tezi içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 30 /06 /2025.

Harun KURT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler Ve Genel Özellikleri.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Klinik Seyir	4
2.4. Tanı.....	6
2.4.1. PCR Analizi.....	6
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	8
2.4.3. Seroloji	9
2.5. Tedavi.....	9
2.5.1. Hafif COVID-19 Vakalarının Tedavisi	9
2.5.2. Orta Şiddetli COVID-19 Vakalarının Tedavisi.....	10
2.5.3. Şiddetli/kritik COVID-19 vakalarının tedavisi	12
2.6. Önleme ve Aşılama	14
3. MATERYAL VE METOT	17
3.1. Araştırma Tasarımı ve Verileri.....	17
3.2. Araştırmanın Evreni/Örnekleme	17
3.3. Verilerin Analizi	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	4141
7. KAYNAKLAR.....	42
EKLER	56
EK-1. Özgeçmiş	56
EK-2. Etik Kurul Kararı	57

TEŞEKKÜR

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Erkan PEHLİVAN'a, Halk Sağlığı Bilim Dalının temel ilkelerini ve sağlık hizmetleri için önemini ve gerekliliğini öğrendiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Ali ÖZER'e, Sayın Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ'e, Doç. Dr. Osman KURT'a, tezimin gelişmesine katkılarıyla yön veren Tez İzleme Komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a, Adıyaman Üniversitesi Halk Sağlığı Bilim Dalı'nda görev yapan Dr. Öğrt. Üyesi Ayşe TAŞ'a, Turgut Özal Üniversitesi Pediatri Bilim Dalında görev yapan Dr. Öğrt. Üyesi Erhan BERK'e, Battalgazi İlçe Sağlık Müdürü İbrahim TAK'a, verileri toplamamda yardımlarını esirgemeyen değerli dostum Yakup ÇAĞLIN'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Harun KURT

ÖZET

Koronavirüs Aşılamaının Başlangıcından İtibaren Yoğun Bakımda Yatan, Entübe Olan Ve Vefat Eden Koronavirüs Hastalarının Aşılama Durumunun Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı COVID-19 hastalarında Koronavirüs aşısının yoğun bakımda yatan, entübe olan ve vefat eden Koronavirüs hastalarına etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Koronavirüse karşı aşılamanın başlangıç tarihi olan 13.01.2021 tarihinden 13.01.2022 tarihine kadar geçen 1 yıllık süre içinde, bu hastanelerin COVID-19 yoğun bakım servislerinde tedavi gören 1.545 Koronavirüs hastası; yaş, cinsiyet, testlerinin pozitif çıktığının kaçınıcı gününde yoğun bakıma yattıkları, kaçınıcı gününde entübe oldukları ve kaçınıcı gününde vefat ettikleri, yaptırılan Koronavirüs aşılarının dozları ve türleri açısından incelenmiştir. Hasta verilerine ulaşılırken Sağlık Bakanlığı'nın Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS), AŞILA programı, E-Nabız verileri ile hastanelerin Hastane Bilgi Yönetim Sistemi otomasyon programlarından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiş; normal dağılıma uymayan veriler ortanca, minimum-maksimum verileri ile sunulmuştur. İstatistik anlamlılığı değerlendirmek için Mann-Withney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yoğun bakımda yatan ve verilerine ulaşılabilen 1.480 kişi alınmıştır. Katılımcıların yaş ortancası 69.0 (0.0-102.0) ve %54.0'i erkektir. Hastaların %45.2'si entübe edilmiş olup pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon tarihi arasında geçen süre ortancası 8.0 (0.0-85.0) gündür. Hastaların %60.6'sı vefat etmiş olup pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası 14.0 (0.0-99.0) gündür. Kadın katılımcıların yaş ortancası 72.0 (0.0-102.0) olup erkek katılımcıların yaş ortancasına göre daha yüksektir ($p<0.001$). Aşı verisine ulaşılabilen katılımcı sayısı 1.476'dır. Bu katılımcıların %35.6'sı hiç Koronavirüs aşısı yaptırmamıştır. %52.2'si 1.doz olarak Sinovac aşısı %12.2'si Biontech aşısı yaptırmıştır. Katılımcıların %45.6'sı 2. Doz olarak Sinovac, %10.3'ü Biontech yaptırmıştır. Katılımcıların %12.6'sı 3. Doz olarak Sinovac, %10.6'sı Biontech yaptırmıştır. Hastalarda entübe olma oranı 1. dozda Sinovac yaptıranlarda Biontech yaptıranlara ve aşısız olanlara göre, aşısız olanlarda Biontech yaptıranlara göre daha yüksektir ($p<0,001$). Hastalarda entübe olma oranı 2. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre; Biontech

yaptıranlarda Sinovac yaptıranlara göre daha düşüktür ($p<0,001$). Hastalarda entübe olma oranı 3. Ve 4. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$). 5. dozda Biontech yaptıranlarda entübasyon sıklığı aşısız olanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarında aşı yapılmasının yoğun bakım yatış, entübasyon ve vefat etme durumlarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir. Ayrıca kronik hastalıkların, ileri yaşın ve erkek cinsiyetin COVID-19 hastalığının prognozunu kötü yönde etkilediği de sonuçlar arasındaydı.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Aşı, Yoğun bakım, Entübasyon, Kronik hastalıklar



ABSTRACT

Evaluation of the Vaccination Status of Coronavirus Patients Who Were Admitted to Intensive Care, Intubated, and Deceased Since the Beginning of the Coronavirus Vaccination

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of the Coronavirus vaccine on COVID-19 patients who are hospitalized in intensive care, intubated, and deceased.

Material and Method: In the 1-year period from the start date of vaccination against Coronavirus, 13.01.2021, to 13.01.2022, 1,545 Coronavirus patients treated in the Coronavirus intensive care units of these hospitals were examined in terms of age, gender, the day their tests were positive and on which day they were admitted to the intensive care unit, the day they were intubated and the day they died, and the doses and types of Coronavirus vaccines administered. While accessing patient data, the Ministry of Health's Public Health Management System (HSYS), AŞILA program, E-Pulse data, and the hospitals' Hospital Information Management System automation programs were used. Descriptive statistics are given as numbers and percentages; data that do not conform to normal distribution are presented with median, minimum-maximum data. The Mann-Whitney U test was used to evaluate statistical significance.

Results: The study included 1,480 individuals hospitalized in intensive care and whose data were accessible. The median age of the participants was 69.0 (0.0-102.0) and 54.0% were male. 54.8% of the patients were intubated, and the median time from the date of positivity to the date of intubation was 8.0 (0.0-86.0) days. 60.6% of the patients died, and the median time from the date of positivity to the date of death was 14.0 (0.0-99.0) days. The median age of the female participants was 72.0 (0.0-102.0), which is higher than the median age of the male participants ($p<0.001$). The number of participants with accessible vaccination data was 1,476. 35.6% of these participants had never received a Coronavirus vaccine. 52.2% had Sinovac vaccine as the 1st dose and 12.2% had Biontech vaccine. 45.6% of the participants had Sinovac as the 2nd dose and 10.3% had Biontech. 12.6% of the participants had Sinovac as the 3rd dose and 10.6% had Biontech. The rate of intubation in patients was higher in those who had Sinovac as the 1st dose compared to those who had Biontech and those who were unvaccinated and higher in those who were unvaccinated compared to those who had Biontech ($p<0.001$).

The rate of intubation in patients was lower in those who had Sinovac and Biontech as the 2nd dose compared to those who had no vaccination and lower in those who had Biontech than those who had Sinovac ($p<0.001$). The rate of intubation in patients who received the 3rd and 4th doses of Sinovac and Biontech was lower than those who had never been vaccinated ($p<0.001$). The frequency of intubation in patients who received the 5th dose of Biontech was lower than those who were not vaccinated ($p<0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that vaccination has a protective effect against intensive care admission, intubation, and death. In addition, chronic diseases, advanced age, and male gender had a negative effect on the prognosis of COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, Vaccine, Intensivecare, Intubation, Chronicdiseases



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE 2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	: Alanin Transaminaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ASO	: Anti Streptolizin O
AST	: AspartatTransaminaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CLIA	: Kemilüminesans analizleri
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
CRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: DeoksiRibonükleik asid
EKMO	: Ekstrakorporeal Membran PulmonerOksijenasyonu
ELISA	: Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizleri
Fio2	: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi
HRP	: Yaban Turpu Peroksidaz
HSYS	: Halk Sağlığı Yönetim Sistemi
HT	: Hipertansiyon
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
IL-2	: İnterlökin -2
IL-6	: İnterlökin -6
IL-7	: İnterlökin -7
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBD	: Reseptör Bağlayıcı Alan
RF	: Romatoid Faktör
RNA	: Ribonükleik asid
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2
SPSS	: Statistical PackageforSocialScience

TMPRSS2 : Transmembrane protease, serine 2
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 2.2. Aksiyel göğüs BT bilateral subplevral buzlu cam opasite görüntüleri	9



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri ve hastanede kalış süreçleri	19
Tablo 4.2. Cinsiyete göre entübasyon, vefat ve yoğun bakım süreçleri arasındaki ilişki	20
Tablo 4.3. Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin entübasyonla ilişkisi	21
Tablo 4.4. Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin vefatla ilişkisi	21
Tablo 4.5. Aşı dozu ile entübasyon ve vefat arasındaki ilişki	22
Tablo 4.6. Aşı dozu ile yaş, pozitiflik tarihi ile yoğun bakıma yatış, entübasyon ve vefat arasında geçen süre arasındaki ilişki	22
Tablo 4.7. Katılımcıların hastalıklarının dağılımı	23
Tablo 4.8. Katılımcıların hastalık sayılarının entübasyon, vefat ve aşı dozları ile ilişkisi	23
Tablo 4.9. Hastalık gruplarına göre vefat, entübasyon oranı ve aşı dozu arasındaki ilişki	25
Tablo 4.10. Hastalık gruplarına göre yaş, pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış, entübasyon ve vefat tarihlerine kadar geçen sürenin ilişkisi	28
Tablo 4.11. Entübasyon ile aşılama durumu ve kronik hastalık ilişkisi	30
Tablo 4.12. Vefat etme ile aşılama durumu ve kronik hastalık ilişkisi	31

1. GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüs-2' nin (SARS-CoV-2) yeni ortaya çıkan varyantları aracılığıyla çok hızlı yayıldı ve dünyayı farklı boyutlarda etkiledi. Ayrıca, COVID-19 ve her nedene bağlı ölüm oranı açısından hastalık yükü; yetersiz hizmet alan popülasyonlarda, altta yatan kronik rahatsızlıkları olan kişilerde ve düşük ve orta gelirli ülkelerde istisnai olarak yüksektir (1). COVID-19 oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Bu hastalığa neden olan virüs "şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)", ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinden bildirildi ve üç aydan kısa bir sürede tüm dünyaya yayıldı (2). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel pandemi ilan edildi (3). COVID-19 salgınının küresel salgını dünya çapında yayılarak neredeyse tüm ülkeleri ve bölgeleri etkiledi (4). SARS-CoV-2 ve SARS-CoV ve Orta Doğu solunum yolu sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), sırasıyla %2.9, %9.6 ve yaklaşık %36'lık ölüm oranına sahip ciddi pneumoniye neden oldu (5). Genom analizi ve daha önce bilinen koronavirüs genomlarıyla karşılaştırma yapıldığında, SARS-CoV-2'nin onu diğer koronavirüslerden ayıran benzersiz özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (6). Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne optimum afinite ve enfektiviteyi ve konak aralığını belirleyen S1/S2 sivri bağlantı noktasındaki polibazik bir bölünme bölgesi onu diğerlerinden ayırır (7).

Aşılama; maske takma, sosyal mesafe önlemleri ve kapalı alan havalandırmasıyla birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının bulaşma zincirini kırmada önemli bir dayanaktır (8).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu (COVID-19) sonucu mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilir (9). Dünya çapında sağlık çalışanları, hastane bakımına ihtiyaç duyan ve sonunda invaziv ventilasyon almak için yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kaldırılan enfekte hastaların akınlarıyla karşı karşıya kaldı (10). Arteriyel hipoksi, COVID-19 ile şiddetli enfekte olan hastaların önemli bir sorunudur. Bu da gösteriyor ki şiddetli hastalığı olan vakalarda oksijenizasyonun iyileştirilmesi ana amaçlardan biri olmalıdır (11).

COVID-19 ile ilişkili semptomların devam etme riski, genç insanlara göre yaşlı insanlarda yani (65 yaş ve üzeri) daha yüksektir. Ayrıca, COVID-19 yaşlı insanlarda yaygın olarak görülen kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, nörodejeneratif durumlar ve işlevsel gerileme gibi kronik durumları tetikleyebilir veya

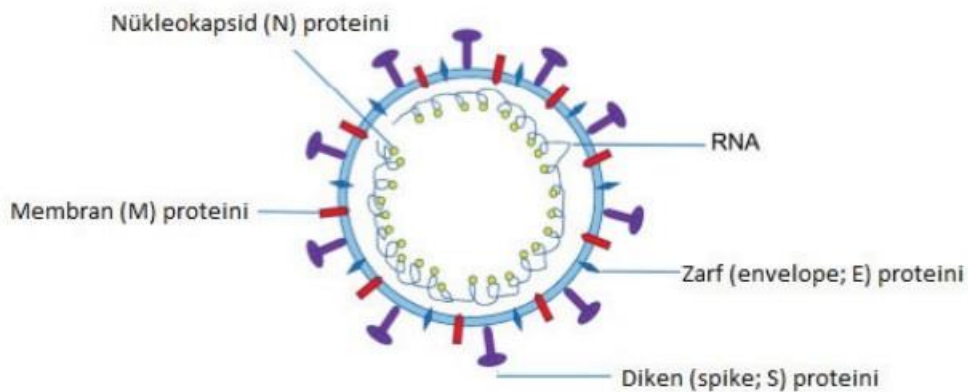
şiddetlendirebilir. Ek olarak, COVID-19'un yaşlı insanlar üzerindeki bozucu etkileri hafife alınmamalıdır; karantinalar ve diğer kısıtlamalar yaşlı insanların sosyal etkileşimlerini azaltmış olabilir ve ayrıca pandemi sırasında eşlerini veya sevdiklerini kaybetmiş olmaları muhtemeldir ve bu da zihinsel ve fiziksel gerilemelerine neden olur. Koronavirüs aşısının COVID-19 hastalığının etkilerini azalttığı görülmektedir ve özellikle yaşlı bakım tesislerinde yaşayan yaşlı insanların COVID-19 aşıları güncel tutulmalıdır. Sağlık personeli, yaşlı insanlarda ilgili semptomların ayırıcı tanısında COVID-19 hastalığını da dikkate almalı ve devam eden semptomların erken multidisipliner değerlendirmesini ve yönetimini sürdürmelidir. Fiziksel, psikolojik ve işlevsel sekellerin ele alınması COVID-19 hastalığının etkisini azaltacak ve yaşlı insanların sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirecektir (12).

Yapılan çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda yatan hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık, entübasyon olup olmadıkları, aşılama durumları, kaç doz aşı yapıldığı, yoğun bakımda yatış gün sayısı ve vefat sayıları ile aralarındaki ilişkiye bakmak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler ve Genel Özellikleri

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae virüs ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesine ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir (Şekil 2.1). Orthocoronavirinae alt familyasında, CoV'lerin genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 -32 kb arasında değişir. Hem α - hem de β -CoV türlerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir. β -CoV'lerin sebebiyet verdiği son iki viral kaynaklı pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome = MERS)'tir (13). Her ikisi de akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olur ve yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir (14).



Şekil 2.1. Koronavirüsün şematik yapısı (15)

Koronavirus ailesi genel olarak dış ortam şartlarına çok dayanıklı değildir. Ortamın nem ve sıcaklığı, temas ettiği yüzey dokusu gibi çevre şartlarına göre değişen bir dayanma süresi vardır (16).

Koronavirüs ailesine ait yüzlerce virüs bulunmaktadır. Ancak bunlardan yalnızca altısının (229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV) insanlarda hafif ile şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (17).

Birçok biyokimyasal ve yapısal çalışma, SARS-CoV-2'nin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) için insan reseptörüne bağlandığını göstermiştir (18).

SARS-CoV-2'nin ara konakçısı bilinmemektedir. Pangolin, yarası ve insanlar arasındaki koronavirüs bulaşması için ara konakçı olarak önerilmiştir. Guangdong'da izole edilen CoV-pangolinin RBD'si, insan ACE2 reseptörüne bağlanmayı destekleyen birkaç amino asit sahip olduğunu göstermektedir ve bu da pangolinin ara konakçı olduğu

hipotezini desteklemektedir (19). Birlikte ele alındığında, bu gözlemler SARS-CoV-2 RBD'nin antiviral ilaçlar için yararlı bir hedef olabileceğini göstermektedir. RBD bölgesini bloke ederek, virüsün ACE2 reseptörüne bağlanması ve hücreye girmesi önlenabilir. Bir diğer olası hedef, SARS-CoV-2 tarafından S astarlama ve hücre girişi için kullanılan hücresel bir serin proteaz olan TMPRSS2'dir. Camostatmesilat tarafından TMPRSS2'nin inhibisyonu, insan saç hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engeller (20).

2.2. Epidemiyoloji

Tam genom dizilimi ve filogenetik analiz, SARS-CoV-2'nin SARS virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı bir kladda bir beta koronavirüs olduğunu gösterdi (24). SARS-CoV-2, tüm genom düzeyinde bir yarası koronavirüsüne %96 oranında özdeştir; bu da yarasaların birincil kaynak olduğunu düşündürmektedir (21). İlk vakaların epidemiyolojik incelemeleri, COVID-19' un canlı tavşan, yılan ve diğer hayvanların da satıldığı Wuhan deniz ürünleri pazarına maruz kalma ile bağlantılı olduğunu gösterdi (22). SARS-COV 2 virüsü diğer koronavirüsler gibi hayvandan insanlara, insandan insana bulaşma gibi özellikleri olduğundan tüm dünyaya hızlı bir şekilde yayılmıştır. İmporte vaka “etkeni başka yere taşıyan ilk vaka” 13 Ocak 2020’de Tayland’da tespit edilen 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlerleyen zamanlarda importe vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek artmıştır (23).

2.3. Klinik Seyir

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kuluçka döneminin belirlenmesi, giriş taramasının ve temas takibinin etkinliğini değerlendirmek için karantina süresini belirlemek açısından çok önemlidir. Virüsün ortalama kuluçka süreci 4-6 gündür, 2 haftaya kadar uzayabilmektedir (24). Diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi, SARS-CoV-2 bulaşması da yüksek etkinlik ve bulaşıcılıkla esas olarak solunum yoluyla gerçekleşir. Damlacık bulaşması bilinen ana yoldur, ancak aerosoller de başka bir önemli yolu temsil edebilir (25). SARS-CoV'ye benzer şekilde, oral-fekal yol virüsün başka bir bulaşma yolu olabilir. SARS-CoV-2 RNA, COVID-19 pnömonisi olan hastanın dışkıсында tespit edilmiştir (26).

SARS-CoV-2, enfekte kişilerin tükürüğünde tespit edildi; bu, tükürük bezi kanallarını kaplayan epitel hücrelerde ACE2 reseptörlerinin varlığına bağlanabilir (27,28). Son olarak, gözler SARS-CoV-2'nin bulaşma yolu olabilir. SARS-CoV-2

RNA'sı, semptomların başlamasından 3 gün sonra ve nazofaringeal sürüntü PCR ile negatif test edildiğinde 27. günde, doğrulanmış COVID-19'lu bir hastanın göz sürüntülerinde tespit edildi. İlginç bir şekilde, göz sürüntüsünden alınan virüs Vero E6 hücrelerinde çoğaldı ve bu da göz salgılarının bulaşıcı olabileceğini düşündürmektedir (29).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar, nüfusun büyük bir kısmının asemptomatik taşıyıcılar olduğu hafif ile şiddetli semptomlar gösterebilir. En sık bildirilen semptomlar arasında ateş (%83), öksürük (%82) ve nefes darlığı (%31) yer alır (30). Pnömoni hastalarında göğüs röntgeni genellikle çok sayıda beneklenme ve buzlu cam opaklığı gösterir (31).

COVID-19'lu hastaların %2-10' unda kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar tanımlanmaktadır ve hastaların %10'unda ishal ve mide bulantısı, ateş ve solunum semptomlarının gelişmesinden önce gelir (32).

COVID-19 hastalarında genellikle lenfosit ve eozinofil sayılarında azalma, ortanca hemoglobin değerlerinde düşüş ve WBC, nötrofil sayılarında artış ve CRP, LDH, AST ve ALT serum düzeylerinde artış görülmektedir (33). Ayrıca, başlangıç CRP serum düzeylerinin şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun gelişimi için bağımsız bir öngörücü olduğu bildirilmiştir (34).

Koronavirüs enfeksiyonunun ana hedefi akciğer olmasına rağmen, ACE2 reseptörlerinin organlarda geniş dağılımı kardiyovasküler, gastrointestinal, böbrek, karaciğer, merkezi sinir sistemi ve göz hasarına yol açabilir ve yakından takip edilmelidir (35, 37).

Kardiyovasküler sistem sıklıkla etkilenir ve miyokardiyal yaralanma, miyokardit, akut miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği, disritmi ve venöz tromboembolik olaylar gibi komplikasyonlar görülür ve yüksek hassasiyetli kardiyak troponin ile izleme yararlı olabilir (36).

Akut solunum sıkıntısı sendromu ile gelen hastaların durumu hızla kötüleşebilir ve çoklu organ yetmezliğinden ölebilir; bu durum “sitokin fırtınası” tarafından tetiklenir (30). Gerçektende, şiddetli COVID-19 vakalarında sekonder hemofagositik lenfositik sendromuna benzeyen bir sitokin profili tanımlanmıştır ve bu profil artmış interlökin IL-2, IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör, interferon- γ , indüklenbilir protein-10, monosit kemotaktik protein 1, makrofaj inflamatuvar protein 1- α ve tümör nekroz faktörü- α ile karakterizedir (38). Ek olarak, yüksek ferritin ve IL-6 düzeyleri

ölümcüllüğün habercisidir ve ölüm muhtemelen virüs tarafından tetiklenen hiperinflamasyondan kaynaklanmaktadır (39).

D-dimer düzeylerinin yükselmesi COVID-19'un şiddetiyle ilişkilendirilmiştir. Şiddetli COVID-19'u olan deneklerin D-dimer değerleri, olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Yükselen D-dimer düzeyleri, antikoagülan tedavi gerektirebilecek şiddetli COVID-19'lu hastalarda yaygın koagülopati riskini yansıtabilir (40).

Çocuklarda COVID-19 hastalığının seyri, henüz net olarak açıklığa kavuşturulmamış nedenlerden dolayı, yetişkinlerde görülenlere kıyasla genellikle asemptomatik veya hafiftir. Bununla birlikte, çocuklarda şiddetli ve ölümcül vakalar bildirilmiştir. Çocuklardaki klinik laboratuvar verileri, lökosit indeksinde tutarsız bir değişiklik gösteren yakın tarihli bir meta-analizde bildirildiği gibi yetişkinlerden oldukça farklıdır (41). Ancak, şiddetli hastalığı olan çocuklarda CRP, prokalsitonin ve LDH düzeylerinde yükselmeler de bulundu. İlginç bir şekilde, kreatin kinaz-MB hastaların üçte birinde yüksekliği görüldü ve bu, yakın zamanda bildirildiği gibi COVID-19 pediatrik hastalarında kardiyak tutulum şüphesini arttırmıştır (42).

2.4. Tanı

2.4.1. PCR Analizi

Şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakaları, ters gerçek zamanlı PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi kullanılarak spesifik ve benzersiz viral dizilerin tespiti ile doğrulanır. Çin 'de 7 Ocak 2020'de Wuhan'daki pnömoni salgınının yeni bir koronavirüsten kaynaklandığını açıklamasının hemen ardından, Avrupa'daki bir laboratuvar ağı, mevcut yarası kaynaklı koronavirüs ve SARS-CoV genom dizilerinin hizalanmasına yönelik yeni koronavirüs SARS-CoV-2'den beş diziye dayalı bir rRT-PCR protokolü geliştirdi (43).

Amplifikasyon testleri hassas olsa da bazı enfeksiyonlar gözden kaçabilir. Bunun nedenleri toplanan örneğin kalitesi, toplama zamanı (enfeksiyonun çok erken evresi veya enfeksiyon sırasında çok geç), viral yükün testin tespit sınırının altında olması, örneğin yanlış işlenmesi veya nakliye sorunları olabilir. Üst solunum yolunda düşük viral yük olması durumunda, tanı koymak için daha derin bir örnek gerekebilir (44). Gerçekten de, SARS ve MERS hastalarında, üst solunum yollarındaki viral RNA, semptomların başlamasından sonraki ilk 7-10 günde zirveye ulaşırken, alt solunum yollarında viral RNA, hastalığın başlamasından 2-3 hafta sonra bile hala tespit edildi (45). Nazofaringeal

sürüntü örneklerinin başlangıçta negatif çıkması durumunda da tekrar test yapılabilir, çünkü bu, nazofarenkste SARS-CoV-2'nin tespit edilme şansını artırır (46). Birleştirilmiş örnekler üzerinde hassas bir rRT-PCR testi yapılabilir. Reaktif eksikliğinin bir sorun olabileceği mevcut durumda, örnek birleştirme, kısa bir zaman diliminde çok sayıda kişinin taranmasına olanak tanıyan geçerli bir alternatif olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 32'ye kadar örnekten oluşan bir havuzda, tahmini %10 yanlış negatif oranıyla pozitif tek bir örnek tespit edilebilir (47). Toplulukta SARS-CoV-2'yi tespit etmek için ortak tarama uygulanabilir (48).

Son zamanlarda yayınlanan bir makale, doğrulanmış COVID-19 hastalarında tükürüğün nazofaringeal sürüntüden SARS-CoV-2 tespiti için daha hassas bir örnek olabileceğini gösterdi. Yazarlar ayrıca nazofaringeal sürüntülere kıyasla tükürüğün kendi kendine örnek toplanmasında daha az değişkenlik olduğunu bildirdiler. Bu gözlem, SARS-CoV-2'nin büyük ölçekli taraması için evde kendi kendine uygulanan örnek toplamanın yolunu açabilir (49).

İdrarın tanı amaçlı kullanımı hala tartışma konusudur. SARS-CoV-2'nin insan hücrelerini enfekte etmek için kullandığı reseptör ACE2, yalnızca solunum yolunda değil aynı zamanda ürogenital sistemde de bulunur. Gerçekten de COVID-19' lu hastalarda böbrek hasarı (proteinüri, yükselmiş serum kreatinin, yüksek üre) veya şiddetli akut böbrek yetmezliği görülebilir. Üreme sisteminde hasar da meydana gelebilir (50). Birlikte ele alındığında, bu veriler ürogenital sistemin SARS-CoV2' nin bulaşma yolunu temsil edebileceğini düşündürmektedir. Bazı yazarlar idrarda virüsün tanımlandığını bildirmiştir. Bununla birlikte, bugüne kadar idrarın COVID-19 tanısı için biyolojik örnek olarak kullanılabileceğine dair yeterli kanıt yoktur (51).

Nazofaringeal sürüntülerde gerçekleştirilen viral yük tayini, hafif klinik vakaların solunum örneklerinde şiddetli vakalara kıyasla daha düşük viral yüke sahip olduğu gösterilmiştir. Şiddetli vakalardaki ortalama viral yük, hafif vakalardan 60 kat daha yüksek olduğu ispatlandı. Hastalığın başlangıcından sonra örnekleme zamanına göre verilerin tabakalandırılması, delta döngüsü eşiği (delta Ct) değerlerinin hastalığın ilk 12 gününde şiddetli vakalarda hafif vakalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Hafif vakalarda viral temizlenme daha erken gerçekleşmiş ve 10 gün sonra hastaların %90'ı PCR ile tekrar tekrar negatif test edilmiştir. Buna karşılık, PCR tüm şiddetli vakalarda 10. günde veya sonrasında hala pozitif. Bu ön veriler, SARS-CoV-2 yükünün belirlenmesinin COVID-19 hastalığı olan hastaların izlenmesi, prognoz

tahmin edilmesi ve hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi için yararlı olabileceğini düşündürmektedir (52).

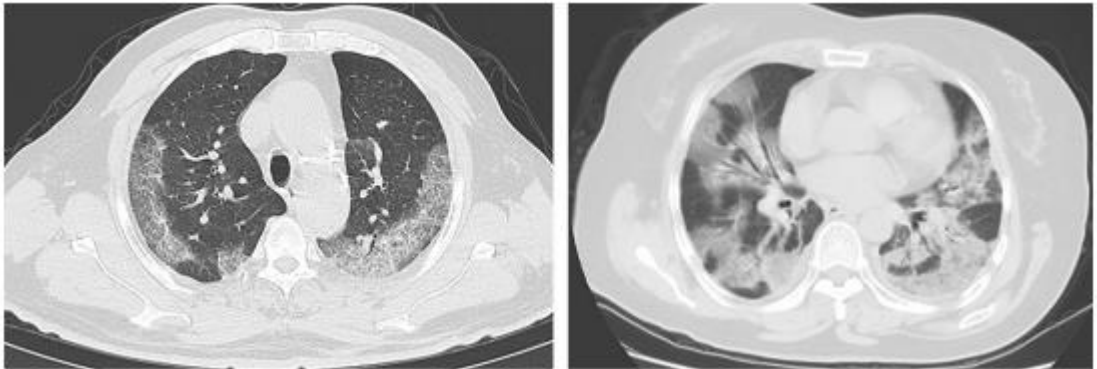
SARS-CoV-2 pandemisinin başlangıcından bu yana enzim bağlantılı immünosorbent analizleri (ELISA), kemilüminesans analizleri (CLIA), hızlı antikor testleri ve western blotting dahil olmak üzere çeşitli serolojik analizler geliştirilmiştir. ELISA testi, SARS-CoV-2'ye karşı toplam antikor, IgM ve IgG'yi tespit eder (53).

Hızlı immünokromatografik testler, güvenilir hızlı testlerdir. İki tip hızlı test vardır: SARS-CoV-2 antijen tespit testleri ve antikor tespit testleri (54). 20 Mayıs 2020 itibarıyla 60'tan fazla hızlı antikor tespit testi bulunmaktadır. Bu testlerin COVID-19 hastalığının erken teşhisinde sınırlı bir faydası vardır; çünkü hastaların semptomların başlamasından sonra pozitif hale gelmesi 7-10 gün sürebilir (55).

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bir başka tanı yöntemi ise torax BT görüntülemesidir (56). COVID-19' un göğüs BT tanısı için %98'lik bir duyarlılık bildirirken, RT-PCR altın standart görevi görür; erken duyarlılığı yalnızca %71'dir (57). Büyük çoğunluk, %98, bilateral akciğer tutulumu gösterir. Yoğun bakım ünitesi dışındaki hastaların tipik göğüs BT bulguları bilateral buzlu cam opasitesi ve subsegmental konsolidasyon iken, yoğun bakım ünitesi hastalarının tipik göğüs BT bulguları bilateral çok lob ve subsegmental konsolidasyondur (58) (Şekil 2.2). Etkilenen akciğerler çoğunlukla periferik zonda bulunur. Diğer görüntüleme özellikleri arasında doğrusal opasiteler, "çılgın kaldırım" deseni ve "ters halo" işareti bulunur (59).

Salgının ani ve hızlı ilerlemesi karşısında hastaların yakın klinik gözlem ihtiyacı doğar. Bu durumu takip etmek, özellikle ciddi vakalarda, kısa bir süre içinde akciğerdeki lezyonların ilerlemesini veya emilimini belirlemek için tekrarlayan BT çekimi ile mümkündür (60). Hastaların görüntüleme tetkiklerinde farklı şekillerde tutulum şekilleri mevcuttur.



Şekil 2.2. Aksiyel göğüs BT bilateral subplevral buzlu cam opasite görüntüleri (61)

2.4.3. Seroloji

SARS-CoV-2 pandemisinin başlangıcından bu yana enzim bağlantılı immünosorbent analizleri (ELISA), kemilüminesans analizleri (CLIA), hızlı antikor testleri ve western blotting dahil olmak üzere çeşitli serolojik analizler geliştirilmiştir. Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. (Pekin, Çin) tarafından geliştirilen ELISA testi, SARS-CoV-2'ye karşı toplam antikor, IgM ve IgG'yi tespit eder (62). Toplam antikorlar, immobilize antijen olarak SARS-CoV-2'nin S proteininin RBD'sini ve konjuge antijen olarak yaban turpu peroksidazını (HRP) içeren rekombinant antijenler kullanılarak çift antijenli sandviç immünolojik teste dayalı olarak tespit edildi. Çift antijenli sandviç immünolojik testte olduğu gibi aynı HRP-konjugat RBD antijeni kullanılarak IgM antikorlarını (IgM-ELISA) tespit etmek için IgM μ -zincir yakalama yöntemi kullanıldı. IgG antikorları, rekombinant nükleoprotein antijenine dayalı dolaylı bir ELISA testi (IgG-ELISA) ile tespit edildi. Testlerin özgüllüğü, SARS-CoV-2 salgını öncesinde toplanan sağlıklı bireylerden alınan plazma örneklerinin test edilmesiyle belirlendi ve toplam antikor, IgM ve IgG için sırasıyla %99.1, %98.6 ve %99.0 idi. Gerçek zamanlı PCR ile elde edilen sonuçlar hastalığın ilk haftasında antikor analizleri ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, PCR antikor analizlerinden daha yüksek bir duyarlılık gösterdi, %66.7'ye karşı %38.3. Ancak, 8 ile 12. günler arasında antikor testlerinin duyarlılığı RNA testinin duyarlılığını geçti ve hastalığın geç evresinde antikor testlerinin duyarlılığı RNA testine kıyasla daha da arttı (62).

2.5. Tedavi

Bir hastanın semptomlarının şiddetine ve bir bölgedeki mevcut tıbbi kaynaklara göre, hastaları gözlemlemek ve izole etmek için farklı tedavi yöntemleri seçilebilir (63).

2.5.1. Hafif COVID-19 Vakalarının Tedavisi

Bu vakaların klinik semptomları hafiftir ve göğüs görüntülemesinde pneumoni görülmez. Hastalara istirahat önerilir, bu hafif COVID-19 vakalarının tedavisinin ilkesidir. Bu hastalar için kan oksijen satürasyonu takibi ve nazal kanül ile oksijen tedavisi düzenli olarak yapılmalıdır (63).

2.5.2. Orta Şiddetli COVID-19 Vakalarının Tedavisi

Klinik semptomlar orta düzeydedir, ateş, solunum yolu semptomları ve göğüs görüntülemesinde pnemoni belirtileri görülür. Tedavi prensipleri arasında yatak istirahati, destekleyici tedavi, su ve elektrolit dengesinin sağlanması, hayati belirtilerin ve oksijen satürasyonlarının izlenmesi yer alır. Hastalara ihtiyaç halinde oksijen tedavisi verilmelidir. Öncelikle, nazal kanül tedavisi sağlanabilir. Bu işe yaramazsa, hastalara maske oksijeni ve kanül oksijen tedavisi uygulanmalıdır (63).

Antiviral tedavi, özellikle hastalığın erken evresinde COVID-19'un tedavisi, kontrolü ve önlenmesinin son derece önemli bir bileşenidir. Bununla birlikte, klorokin, hidroksiklorokin, azitromisin ve hatta famotidin dahil olmak üzere düzinelerce ilacın SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkileri olduğu iddia edildi (64). Daha sonra yapılan çalışmaların neredeyse tümünde retrospektif kohort ve vaka serisi çalışmalarında COVID-19'a karşı antiviral etkilere dair kanıt sağlanamadı, hatta çalışmalar özellikle daha yüksek dozda ve azitromisin veya oseltamivir ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında ciddi yan etkiler gösterdi (65).

Hidroksiklorokin, sıtma ve sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar artrit gibi otoimmün hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bir immünomodülatör ilaçtır. COVID-19 salgınından önce antiviral ilaçlar olarak kabul edilmiyorlardı (66). Covid-19'da kullanımı ise virüs hücre içine girmeye çalışırken endozom içindeki Ph'yı arttırıp virüse karşı bir tutum geliştirir. Bu etkisinden dolayı antiviral yönünün olduğu bildirilmiştir (67).

Antiviral ilaçlardan olan Lopinavir/ritonavir, Gag-Polpoliproteininin parçalanmasını engelleyen onaylı bir antiviral ilaçtır. Lopinavir, insan immün yetmezlik virüsü-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılır ve COVID-19 enfeksiyonundaki uygulaması esas olarak MERS-CoV tedavisine dayanmaktadır. (68). Klinik iyileşme süresini kısalttığına dair kanıt sağlayamadı ve lopinavir-ritonavirin SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliğinin olmadığını açıkça gösterdi (64).

Ribavirin, DNA ve RNA virüslerini inhibe edebilen geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip sentetik bir nükleozid antiviral ajandır (68). SARS-CoV'ye karşı in vitro aktivitesi sınırlı olup, hastaların %60'ından fazlasında görülen, esas olarak hemoliz olmak üzere doz bağımlı hematolojik toksisiteye sahip olduğu ve hastaların %75'inde yükselmiş karaciğer transaminazı görüldüğü gözlemlenmiştir (69).

Remdesivir, başlangıçta Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilen bir nükleozid (adenozin) analogu olan RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Etki mekanizması, diğer iyi bilinen nükleozid/nükleotid analog antivirallerinkine benzerdir. Orta Doğu solunum yolu sendromu (MERS) koronavirüsü (CoV) ile enfekte edilmiş bir hayvan modelinden 24 saat önce kullanılması, virüsün neden olduğu semptomların gelişimini tamamen önleyebildiğini, solunum yolunda viral replikasyonun güçlü bir şekilde inhibe edildiğini ve akciğer lezyonlarının oluşumunu önlediğini göstermiştir (70). Ancak, bir faz 2 klinik çalışması, remdesivir ile tedavi edilen grubun ölüm oranını düşüremediğini göstermiştir (71).

Favipiravir trifosfat, RNA'ya bağımlı RNA polimerazın kompetitif inhibitörü olarak etki eden bir purinnükleozid analogudur. Oseltamivir ve zanamivir dirençli influenza virüslerine, viral hemorajik ateşin çeşitli ajanlarına ve SARS-CoV-2'ye karşı 'in vitro' aktivite dahil olmak üzere influenza A ve B'ye karşı aktiviteye sahiptir (72). Favipiravir, Japonya'da standart antiviral tedavilere yanıt vermeyen yeni salgın influenza suşları için onaylanmıştır (73). Favipiravirin, klorokin veya remdesivir ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir konsantrasyon gerektirmesine rağmen, in vitro SARS-CoV-2'ye karşı aktiviteye sahip olduğu belirlendi (74). Favipiravir ile COVID-19 için erken klinik deneyim umut vericidir. Çin'de COVID-19'lu 80 hastayı içeren açık etiketli, randomize olmayan bir çalışma, favipiravir ile tedavi edilen hastalarda SARS-CoV-2 viral klirensine kadar geçen sürede lopinavir/ritonavir ile tedavi edilen geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında önemli bir azalma tespit edildi (75).

Favipiravir'in SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktivitesinin gösterilmesi ve COVID-19 için erken klinik deneyimde fayda sinyalleri göz önüne alındığında, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Favipiravir'in COVID-19 için etkinliğini değerlendirmek üzere devam eden birkaç randomize kontrollü çalışmanın sonuçları, favipiravir'in devam eden koronavirüs pandemisinin yönetimindeki rolünü daha da açıklığa kavuşturacaktır (76).

İnterferonlar (IFN'ler) antiviral etkileriyle iyi bilinmektedir. IFN'lerin antiviral etki mekanizmalarının interferonla uyarılan genlerin aktivasyonunu içerdiğine inanılmaktadır (77). MERS tedavisi sırasında, biyolojik bir ilaç olan α -interferon, antiviral aktivitesi nedeniyle önemli bir rol oynamıştır (78). Yapılan klinik bir çalışmada IFN grubu kullanılan hastaların önemli ölçüde daha yüksek taburcu olma oranı ve daha düşük mortalite görüldü. Bu çalışma, IFN tedavisine daha erken başlanması (semptomların başlamasından sonraki 10. günden önce) daha geç başlanmasına kıyasla

mortaliteyi azaltabileceğini göstermiştir. Antiviral ilaçlar için, tedavi ne kadar erken başlarsa, virüs konakta lezyonlara ve ciddi lezyonlara o kadar az neden olur (79).

Aynı anda üç veya daha fazla antiviral ilacın kullanımı önerilmemektedir ve antibakteriyel ilaçların (özellikle geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar) kör veya uygunsuz kullanımı da önlenmelidir (80).

2.5.3. Şiddetli/kritik COVID-19 vakalarının tedavisi

Şiddetli vakalarda nefes darlığı, oksijen seviyelerinde azalma ve PaO₂/FiO₂ azalması gibi ciddi solunum semptomları görülür. Bu vakalarda genel tedavi prensipleri, komplikasyonların aktif önlenmesi ve tedavisi, temel hastalıkları tedavi ederken sekonder enfeksiyonların önlenmesi ve organ fonksiyonunun zamanında desteklenmesidir (81). Virüsün replikasyonunu izlemek için nükleik asit tespiti yapılmalıdır. Kan sayımları, plazma biyokimyasal profili, rutin idrar tahlili, dışkı, pıhtılaşma fonksiyonu, kan gazı analizi, ASO, RF, CRP, siklik sitrülinepeptid, ESR, PCT, kan grubu, kardiyak enzimler, solunum virüsü testleri ve sitokinler dahil olmak üzere bir dizi endeks test edilmelidir. Karaciğer, safra kesesi, pankreas ve dalağın ultrasonografisi yapılmalı, ekokardiyogram ve akciğer BT taraması yapılmalıdır (82).

Solunum sıkıntısı ve/veya hipoksemi giderilemiyorsa, yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi veya noninvaziv ventilasyon kullanılmalıdır. Hastanın durumu 1-2 saat içinde düzelmezse veya kötüleşirse trakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon yapılmalıdır. Makineyi tolere etmekte sorun yaşayan hastalarda sedasyon ve kas gevşeticiler kullanılmalıdır. Şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda akciğer ekspansiyonu önerilir ve her gün 12 saatten fazla yüzüstü ventilasyon yapılmalıdır. Etkili değilse, ekstrakorporeal membran pulmoner oksijenasyonu (EKMO) düşünülmelidir. EKMO endikasyonları aşağıdaki gibidir: (1) FiO₂>%90 olduğunda oksijenasyon indeksi 3-4 saat boyunca 80 mmHg'nin altında olduğunda; (2) plato ≥35 cm H₂O olan basit solunum yetmezliği olan hastalarda, VV-ECMO modu seçilir; aynı anda dolaşım desteği gerekiyorsa, VA-ECMO modu tercih edilir. Altta yatan hastalık kontrol altına alındığında ve kardiyopulmoner fonksiyon iyileşme belirtileri gösterdiğinde ECMO'dan ayrılma düşünülebilir (83,84).

Şiddetli ve kritik vakalarda dolaşım destek tedavisi, böbrek fonksiyon replasman tedavisi düşünülmelidir. Dolaşım destek tedavisi için yeterli sıvı resüsitasyonu temelinde mikrosirkülasyonun iyileştirilmesi ve vazoaaktif ilaçların kullanımı düşünülebilir; hastanın kalp hızı, kan basıncı, idrar hacmi, arteriyel kan gazı seviyeleri ve sıvı

dengeindeki değişikliklere dikkat edilmelidir. Kalp hızı veya kan basıncı başlangıç değerlerinden %20'den fazla değişirse septik şok, şiddetli kalp yetmezliği veya gastrointestinal kanamaya dikkat edilmelidir (85). Böbrek fonksiyonu açısından, böbrek fonksiyon yetersizliğinin nedenleri (ilaçlar ve hipoperfüzyon gibi) değerlendirilmeli ve tedavi sıvı dengesı, elektrolit dengesı ve asit-baz dengesine odaklanmalıdır. Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT), şiddetli vakalarda hiperkalemi, asidoz, pulmoner ödem veya aşırı su yükü tedavisinde ve çoklu organ disfonksiyonu oluştığında sıvı yönetiminde kullanılabilir (86).

Hastalık ilerledikçe hasta büyük miktarda inflamatuvar faktör üretecektir. Kan temizleme sistemlerinin (plazma değişimi, kan filtrasyonu vb. gibi) kullanımı inflamatuvar faktörleri ortadan kaldırabilir ve hastaya verdikleri zararı azaltabilir. Şiddetli COVID-19'lu hastalar için kan temizleme tedavisinin endikasyonları renal ve renal olmayan olarak ayrılabilir. Şiddetli COVID-19'lu hastalarda akut böbrek hasarı (özellikle böbrek hastalığı kriterlerini karşılayan evre ≥ 2), şiddetli sıvı aşırı yüklenmesi ve elektrolit ve asit-baz dengesı bozuklukları olduğunda kan temizleme tedavisi düşünölmelidir. Böbrek dışı endikasyonlar arasında şiddetli ARDS, akut karaciğer yetmezliği, çoklu organ disfonksiyonu sendromu veya septik şok, aşırı inflamatuvar yanıt ve kontrol edilemeyen yüksek ateş (rektal sıcaklık $>39,5$ °C) olan hastalar yer alır (87).

Ek olarak, şiddetli ve kritik vakalarda immünoterapi uygulanabilir. Yaygın akciğer lezyonları ve sürekli yüksek IL-6'sı olan hastalarda monoklonal antikor tedavisi denenebilir ancak alerjik reaksiyonlara dikkat edilmelidir. İmmünoterapi, tüberküloz gibi aktif enfeksiyonları olan hastalar için önerilmez (83).

Oksijenasyonun kötüleştiiği, görüntölemede hızlı değişiklikler olduğu ve aşırı inflamatuvar yanıt veren hastalarda uygun şekilde glukokortikoidler kullanılabilir. Uzmanlar, hastaların aynı anda aşığıdaki dört koşulu karşıladıkları takdirde glukokortikoidlerle tedavi edilebileceğine dair bir fikir birliği bildirisi geliştirdiler: (1) yetişkin (yaş ≥ 18); (2) PCR veya serum antikorları ile yeni koronavirüs enfeksiyonu teşhisi konmuş; (3) semptomlar (ateş, öksürük veya diğer ilgili enfeksiyon semptomları dahil) 10 gün içinde ortaya çıkar, radyografik olarak doğrulanmış zatürre ve hızlı ilerleme; ve (4) kan oksijen saturasyonu (SpO_2) ≤ 93 veya nefes darlığı (nefes hızı ≥ 30 nefes/dakika) veya oksijenasyon indeksi ≤ 300 mmHg'nin altında olması durumunda glukokortikoid tedavisi önerilir (88).

Sekonder enfeksiyonlu hastalarda, bağırsak mikrobiyotik düzenleyiciler ve geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar kullanılabilir. İmmüoglobulin infüzyon tedavisi ayrıca hastanın bağışıklığını iyileştirmek için de kullanılabilir (89).

Ayrıca, COVID-19'dan iyileşen hastaların sağladığı plazma, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kritik hastalarda tedavi olarak kullanılabilir. İyileşen plazma tedavisi, SARS tedavisinde rol oynamıştır (90). Son olarak, COVID-19'dan iyileşen hastaların sağladığı plazma, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kritik hastalarda tedavi olarak kullanılabilir. İyileşen plazma tedavisi, SARS tedavisinde rol oynamıştır (91). Klinik çalışmalar, iyileşen plazma tedavisi aldıktan sonra hastanın inflamasyon indeksinin ve viral yükünün önemli ölçüde azaldığını ve kan oksijen saturasyonunun iyileştiğini göstermiştir. İyileşen gönüllüleri kaydetmek ve plazmanın immünogenite düzeyini değerlendirmek için sıkı bir protokol gereklidir (92).

2.6. Önleme ve Aşılama

Dünya Sağlık Örgütü'nün enfeksiyon önleme ve kontrol stratejilerine göre, tüm hastalar için standart önlemler, aynı zamanda halk sağlığı önlemleri için de uygundur ve el ve solunum hijyeni, uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı, güvenli enjeksiyon uygulamaları, güvenli atık yönetimi, temiz çarşaf, çevre temizliği ve hasta bakım ekipmanlarının sterilizasyonu gibi önlemleri içerir (93).

Aşılar, uygulandığında bakteriyel, viral veya başka türlü olsun yabancı etkene karşı adaptif bir bağışıklık tepkisi başlatan ve böylece konağı ilgili patojenlerin daha sonraki enfeksiyonlarından koruyan terapötik ajanlardır. Patojenlere karşı bağışıklık oluşturmak için birden fazla yaklaşım kullanılıyor ve ortaya çıkan aşılar, özellikle kızamık, boğmaca, tetanos, difteri ve gribe karşı koruma sağlamak için tasarlananlar, her yıl sayısız hayat kurtarıyor. Şimdi, geçmişten alınan dersler, yeni SARS-CoV-2'ye karşı güvenli, etkili ve ucuz aşılar geliştirmek için daha önce hiç görülmemiş bir hızla kullanılıyor. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, COVID-19'a karşı 288'den fazla aşı geliştirildi ve tahmini 184'ü şu anda klinik öncesi aşamalarda araştırılırken, bu aşı adaylarından 104'ü klinik denemelerin çeşitli aşamalarında. Bunlardan on ikisi klinik araştırmanın ileri aşamalarında ve 3. aşama denemelerindeki ümit verici sonuçlar, düzenleyici onaylarının ve ardından küresel kullanım için yaygınlaştırılmasının önünü açtı (94).

Yaygın olarak koruyucu bağışıklığın birincil hedefi olduğu düşünülen spike (S) proteininin antijenik formları COVID-19 aşılarının çoğunda kullanılmaktadır (95). S

proteini, nötralize edici antikorların ana hedefidir ve virüsün hücreye girmesini sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE) bağlanmaktan sorumludur (96). Hayvan çalışmaları, bu yaklaşımın nötralize edici antikor üretmede başarılı olduğunu göstermiştir, özellikle de rhesus makaklarına S antijeninin sokulmasının koruyucu bağışıklık sağladığının bulunmasından bu yana. Bu, bir bağışıklık tepkisi uyandırmak için S antijeni kullanılarak koruyucu bağışıklığın üretilebileceğini düşündürmektedir. Diğer çalışmalar, nötralize edici antikorlar üretilmeden bile S proteini tarafından başlatılan bağışıklık tepkisinin hücresel bağışıklık yoluyla SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile savaşmak için yeterince iyi olabileceğini düşündürmektedir (97,98).

Biontech ve Pfizer, Aralık 2020'de yakın zamanda tamamlanan bir faz III insan denemesinde mRNA aşılarının etkinliğiyle ilgili tüm birincil son noktaları tamamladıklarını duyurdular. Stratejik bir ortaklık yoluyla, her iki şirket de modRNA0 adlı bir nükleozid modifiye haberci RNA olan BNT162b3'ü geliştirmede başarılı oldu. Bu aşı, uygulama sonrası viral ajana karşı immünogeniteyi indüklemek için SARS-CoV-2'nin protein kılıfında bulunan hayati spike (S) proteinini ifade eder. Ajanın hem immünogenitesi hem de güvenlik profilleri erken aşama klinik denemelerde belirlenmiştir (99). Aşı, resmi olarak "Sağlıklı Bireylerde COVID-19'a Karşı SARS-CoV-2-RNA Aşı Adaylarının Güvenliğini, Toleransını, İmmünojenitesini ve Etkinliğini Değerlendirmek İçin Faz 1/2/3, Plasebo Kontrollü, Rastgele, Gözlemci Kör, Doz Bulma Çalışması" olarak adlandırılan ileri aşama klinik bir denemenin ilk araştırma aşamasından geçti. Çalışma 29 Nisan 2020'de başladı (100). Hızlı bir zamanda tamamlanan Faz III. denemesinin sonuçları, semptomatik SARS-CoV2 enfeksiyonunu önlemede aşının oldukça etkili olduğunu gösterdi (101).

CoronaVac adı verilen bu aşı, Çinli bir biyoteknoloji ve ilaç şirketi olan Sinovac Biotech tarafından üretilen inaktif bir virüs aşısıdır ve geçen yıl insanlarda ileri faz 3 klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Sinovac, sivri uçlu proteinin uygun bir vektör içinde kapsüllendiği inaktif veya emilmiş bir SARS-CoV-2 aşısıdır. Klinik öncesi çalışmalarda, bu aşı S proteinine özgü güçlü antikorların yanı sıra N'ye özgü antikorlar üretmiştir (102). Butantan Enstitüsü bu aşının sponsorlarından biriydi. Faz III çalışmasının resmi başlığı "Sinovac Tarafından Üretilen Adsorbe Edilmiş COVID-19 (İnaktif) Aşısının Sağlık Profesyonellerinde Etkinliğini ve Güvenliğini Değerlendirmek İçin Çift Kör, Randomize, Plasebo Kontrollü Faz III Klinik Çalışması" idi. Faz 3 çalışmasının süresi 21 Temmuz 2020'den 21 Eylül 2020'ye kadar 3 aydı. Aşı, Çin'den ileri klinik çalışma aşamasına giren beş öncü aşından biriydi (103).

Turkovac (Koçak Farma Üretim Tesisleri, Tekirdağ, Türkiye) aynı zamanda Türkiye'de doğrulanmış COVID-19'lu bir hastadan izole edilen SARS-CoV-2 suşu hCoV-19/Türkiye/ERAGEM-001/2020 ile geliştirilen inaktif bir tam virion aşısıdır. Turkovac 'ın (eski adıyla ERUCoV-VAC) klinik öncesi immünogenitesi, koruyucu etkinliği ve güvenlik değerlendirmesi BALB/c farelerinde, transgenik farelerde (K18-hACE2) ve gelinciklerde test edildi ve herhangi bir güvenlik sorunu gözlemlenmedi. Aşı adayı yaşlı ve genç BALB/c farelerinde humoral bağışıklık tepkilerini indükledi. K18-hACE2 transgenik fareleri ölümcül SARS-CoV-2 mücadelesine karşı korudu ve gelinciklerde üst solunum yolu SARS-CoV-2 enfeksiyonunu azalttı (104). Aşı adayı daha sonra, güvenlik ve immünogenite analizlerinin 3 µg/0,5 mL ve 6 µg/0,5 mL Turkovac ile plaseboya kıyasla gerçekleştirildiği faz I ve II denemelerine dahil edildi. 21 günlük dozlama programına sahip faz I denemesi, aşılardan deneklerin %84'ünün nötralize edici antikorlar sergilediğini ve bunun uygulanan iki aşı dozu arasında farklılık göstermediğini gösterdi. Aşıyla tedavi edilen gönüllülerin tüm 43. gün serumlarında anti-SARS-CoV-2 spesifik antikorları bulundu. 28 günlük dozlama programıyla yürütülen faz II denemesi, Enzim Bağlantılı İmmünoSorbent Testi (ELISA) ile SARS-CoV-2'ye karşı toplam immünoglobulin (Ig) G yanıtlarının 6 µg grubunda 3 µg grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösterdi; ancak, ELISPOT tarafından belirlenen nötralize edici antikor titreleri ile T hücre yanıtı arasında önemli bir fark yoktu. Turkovac, 28 günlük doz aralıklarında 3 µg/0,5 mL dozunda, Turkovac 'ın etkinlik, immünogenite ve güvenlik açısından daha düşük olmadığını test etmek için aktif karşılaştırmacı olarak CoronaVac ile faz III denemesine dahil edildi (105).

Yapılan çalışmalar sonucunda Turkovac'ın en azından CoronaVac kadar etkili olduğunu ve 18-55 yaş arası bir popülasyonda çok iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. İnaktif aşılarda 2–8 °C'lik normal buzdolabı sıcaklıklarında üç yıldan fazla sevk edilebildiği ve raflarda saklanabildiği göz önüne alındığında, düşük ve orta gelirli ülkelerde kullanım için açık bir üstünlük sağlamıştır (106).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Araştırma Tasarımı ve Verileri

Bu alışma geriye yönelik arşiv taraması olarak tasarlanmış olup; söz konusu veriler için Koronavirüs aşılamasının başlangıcından itibaren bir yıl içinde COVID-19 (+) tanısı alıp yoğun bakımda yatan tüm hastaların ilgili bilgilerinin incelenmesi ile elde edilmiştir. Çalışma için Malatya İl Sağlık Müdürlüğü’nden 07.01.2025 tarihinde ön izin alınmıştır. İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 14.01.2025 tarihli ve 2 sayılı oturumunda 2025/7032 sayılı karar ile çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna; oy birliği ile karar verilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni/rnekleme

COVID-19 pandemisi boyunca Malatya il genelinde yoğun bakım servislerinde COVID-19 hastası takip eden hastaneler; Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Yeşilyurt Hasan alık Devlet Hastanesi, Doğanşehir Devlet Hastanesi, Darende Hulusi Efendi Devlet Hastanesi, zel Divan Hastanesi, zel Hayat Hastanesi ve zel Gözde Hastanesi idi. Bu hastanelerin COVID-19 yoğun bakım servislerinde COVID-19’a karşı aşılanma başlangıcı olan 13.01.2021 tarihinden 13.01.2022 tarihine kadar geçen 1 (bir) yıllık süre içinde tedavi gören 1.545 koronavirüs hastası araştırmanın evrenini oluştırmaktadır.

Bu hastanelerin COVID-19 yoğun bakım servislerinde tedavi gören 1545 koronavirüs hastası; yaş, cinsiyet, pozitif olduklarının kaçıncı gününde yoğun bakıma yattıkları, kaçıncı gününde entübe oldukları ve kaçıncı gününde vefat ettikleri, yaptırılan aşı dozları ve türleri açısından incelenmiştir. Hasta verilerine ulaşılırken Sağlık Bakanlığı’nın Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS), ASILA programı ile hastanelerin Hastane Bilgi Yönetim Sistemi otomasyon programlarından faydalanılmıştır. HSYS üzerinden hastaların e-nabız verilerine ulaşılarak geçmiş hastalık verileri araştırılmıştır.

HSYS (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi), Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan başta bulaşıcı hastalıklar olmak üzere birinci basamak sağlık hizmetleri sunumundaki veri girişlerini yapmak, bu verilerle sağlık hizmetlerini yönetmek, planlamak ve müdahale etmek amacıyla kullanılan bir otomasyon programıdır. COVID-19 pandemi döneminde de hastalar, bunların temashıları, olası vakalar için aktif olarak kullanılmıştır. Alınan PCR

testleri, bu testlerin sonuçları ve hastalık süreçleri HSYS üzerinden takip edilmiştir. Benzer şekilde AŞILA programı da COVID-19 pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulmuş ve vatandaşların aşı girişleri, aşılarının türü, dozları, tarihlerinin takip edildiği bir sistemdir. Her iki sistem de Türkiye’de görev yapan ve COVID-19 pandemi sürecinde görev yapan sağlık personeline tanımlanmış şifreler üzerinden kullanılabilen sistemlerdir.

3.3. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 19.0 (IBM corp.) programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnow testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiş; normal dağılıma uymayan veriler ortanca, minimum-maksimum verileri ile sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılığı değerlendirmek için kategorik veriler arasındaki ilişkiyi saptamada ki-kare testi kullanılmıştır. Çok gözlü ki-kare testinde ikili karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyinin belirlenmesinde Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. İkili bağımsız gruplar arasında ölçüm verilerinin ilişkinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Vefat ve entübasyon bağımlı değişkenleri üzerinde bağımsız değişkenlerin etkisinin modellenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi “Backward” yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ kabul edilmiştir.

Çalışmamızın bağımlı değişkenleri; entübasyon, vefat ile COVID-19 pozitifliği arasında geçen süre, entübasyon ile COVID-19 pozitifliği arasında geçen süre, yoğun bakım yatışı ile COVID-19 pozitifliği arasında geçen süre iken; bağımsız değişkenler; cinsiyet, aşı doz sayısı, aşı tipi (mRNA, inaktive), kronik hastalık öyküsüdür.

4. BULGULAR

Çalışmaya yoğun bakımda yatan 1.545 kişiden verileri yeterli olan 1.480 kişi alınmıştır. Katılımcıların yaş ortancası 69.0 (0.0-102.0) ve % 54.0'ı erkektir. Pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış tarihi arasında geçen süre 5.0 (0.0-86.0) gündür.

Hastaların %45.2'i entübe edilmiş olup pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon tarihi arasında geçen süre ortancası 8.0 (0.0-85.0) gündür. Hastaların %60.6'sı vefat etmiş olup pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası 14.0 (0.0-99.0) gündür. Hastaların hastanede kalış süreçleriyle ilgili bilgiler Tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik bilgileri ve hastanede kalış süreçleri

		Sayı(n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	681	46.0
	Erkek	799	54.0
Entübasyon	Hayır	811	54.8
	Evet	669	45.2
Vefat	Hayır	583	39.4
	Evet	897	60.6
	Ortanca		Minimum-Maksimum
Yaş (n=1.480)		69.0	0.0-102.0
Yoğun Bakım Yatış Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=1.480)		5.0	0.0-86.0
Entübasyon Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=669)		8.0	0.0-85.0
Vefat Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=896)		14.0	0.0-99.0

Kadın katılımcıların yaş ortancası 72.0 (0.0-102.0) olup, erkek katılımcıların yaş ortancasına 68.0 (0.0-101.0) göre daha yüksektir ($p<0.001$). Katılımcıların cinsiyeti ile entübasyon varlığı ve vefat varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı. COVID-19 pozitif olma tarihi ile yoğun bakıma yatış tarihi, entübasyon tarihi ve vefat tarihi arasında geçen sürede cinsiyetler arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.2). Hastanın yoğun bakıma yatışı

ile entübe edilme zamanı arasında geçen süre ile yoğun bakıma yatış ile vefat etme zamanı arasında geçen süre arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı ($r=0.52$ $p<0.001$).

Tablo 4.2. Cinsiyete göre entübasyon, vefat ve yoğun bakım süreçleri

		Cinsiyet		X²	p[*]
		Kadın	Erkek		
		n (%)	n (%)		
Entübasyon	Hayır	360(52.9)	451(56.4)	1.905	0.168
	Evet	321(47.1)	348(43.6)		
Vefat	Hayır	257(37.7)	326(40.8)	1.444	0.229
	Evet	424(62.3)	473(59.2)		
		Ortanca(minimum-maksimum)	Ortanca(minimum-maksimum)	U	p ^{**}
Yaş (n=1.480)		72.0(0.0-102.0)	68.0(0.0-101.0)	236313.5	<0.001
Yoğun Bakım Yatış Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün)(n=1.480)		4.0(0.0-86.0)	5.0(0.0-63.0)	261484.0	0.194
Entübasyon Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=669)		8.0(0.0-85.0)	8.0(0.0-55.0)	55460.5	0.875
Vefat Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=896)		14.0(0.0-99.0)	14.0(1.0-76.0)	98914.5	0.766

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulandı.

Aşı verisine ulaşılabilen katılımcı sayısı 1.476'dır. Bu katılımcıların %35.6'sı hiç Koronavirüs aşısı yaptırmamıştı. %52.2'si 1.doz olarak Sinovac aşısı %12.2'si Biontech aşısı yaptırmıştı. Katılımcıların %45.6'sı 2. Doz olarak Sinovac, %10.3'ü Biontech yaptırmıştı. Katılımcıların %12.6'sı 3. Doz olarak Sinovac, %10.6'sı Biontech yaptırmıştı. Hastalarda entübe olma oranı 1. dozda Sinovac yaptıranlarda Biontech yaptıranlara ve aşısız olanlara göre, aşısız olanlarda Biontech yaptıranlara göre daha yüksekti ($p<0.001$). Hastalarda entübe olma oranı 2. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre; Biontech yaptıranlarda Sinovac yaptıranlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). Hastalarda entübe olma oranı 3. ve 4. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). 5. dozda Biontech yaptıranlarda entübasyon sıklığı aşısız olanlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin entübasyonla ilişkisi Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin entübasyonla ilişkisi (n=1476)

		Entübe			X ²	p ^{***}
		Toplam	Evet	Hayır		
		n (%) [*]	n (%) ^{**}	n (%) ^{**}		
1.Doz	Aşısız	526 (35.6)	291 (55.3)	235 (44.7)	76.4	<0.001
	Sinovac	770 (52.2)	345 (44.8)	425 (55.2)		
	Biontech	180 (12.2)	32 (17.8)	148 (82.2)		
2.Doz	Aşısız	651 (44.1)	349 (53.6)	302 (46.4)	79.2	<0.001
	Sinovac	673 (45.6)	298 (44.3)	375 (55.7)		
	Biontech	152 (10.3)	21 (13.8)	131 (86.2)		
3.Doz	Aşısız	1131 (76.6)	573 (50.7)	558 (49.3)	60.6	<0.001
	Sinovac	186 (12.6)	59 (31.7)	127 (68.3)		
	Biontech	156 (10.6)	36 (23.1)	120 (76.9)		
	Turcovac	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (100.0)		
4.Doz	Aşısız	1422 (96.3)	666 (46.8)	756 (53.2)	39.5	<0.001
	Sinovac	22 (1.5)	2 (9.1)	20 (90.9)		
	Biontech	32 (2.2)	0 (0.0)	32 (100.0)		
5.Doz	Aşısız	1474 (99.9)	806 (54.7)	668 (45.3)		0.50
	Biontech	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (100.0)		

*Sütun yüzdesi **Satır yüzdesi ***Kikare analizi uygulanmıştır. Aşısız:1, Sinovac:2, Biontech:3, Turcovac:4

Hastalarda vefat etme oranı 1. dozda Sinovac yaptıranlarda Biontech yaptıranlara ve aşısız olanlara göre, aşısız olanlarda Biontech yaptıranlara göre daha yüksekti ($p<0.001$). Hastalarda vefat etme oranı 2. ve 3. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre; Biontech yaptıranlarda Sinovac yaptıranlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). Hastalarda vefat etme oranı 4. dozda Sinovac ve Biontech yaptıranlarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). 5. dozda Biontech yaptıranlarla aşısız olanların vefat oranları arasında farklılık bulunmadı ($p=0.07$). Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin vefatla ilişkisi Tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Aşı dozlarına göre yapılan aşı çeşitlerinin vefatla ilişkisi (n=1476)

		Vefat			X ²	p ^{***}
		Toplam	Evet	Hayır		
		n (%) [*]	n (%) ^{**}	n (%) ^{**}		
1.Doz	Aşısız	526 (35.6)	385 (73.2)	141 (26.8)	189.8	<0.001
	Sinovac	770 (52.2)	484 (62.9)	286 (37.1)		
	Biontech	180 (12.2)	28 (15.6)	152 (84.4)		
2.Doz	Aşısız	651 (44.1)	471 (72.4)	180 (27.6)	219.6	<0.001
	Sinovac	673 (45.6)	415 (61.7)	258 (38.3)		
	Biontech	152 (10.3)	11 (7.2)	141 (92.8)		
3.Doz	Aşısız	1131 (76.6)	777 (68.7)	354 (31.3)	142.9	<0.001
	Sinovac	186 (12.6)	82 (44.1)	104 (55.9)		
	Biontech	156 (10.6)	38 (24.4)	118 (75.6)		
	Turcovac	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (100.0)		
4.Doz	Aşısız	1422 (96.3)	897 (63.1)	525 (36.9)	86.8	<0.001
	Sinovac	22 (3.8)	0 (0.0)	22 (100.0)		
	Biontech	32 (5.5)	0 (0.0)	32 (100.0)		

5.Doz	AŞISIZ	1474 (99.9)	897 (60.9)	577 (39.1)	0.15
	Biontech	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (100.0)	

*Sütun yüzdesi **Satır yüzdesi ***Ki-kare analizi uygulandı. Aşısız:1, Sinovac:2, Biontech:3, Turcovac:4

Aşı verilerine ulaşılabilen katılımcıların (n=1.476) %55.89'u (n=825) en az iki doz aşılandı. İki doz ve üzerinde aşı yaptıranların entübasyon oranı (%38.7), iki dozun altında aşı yaptıranların entübasyon oranına göre (%53.6) daha düşüktü (p<0.001). İki doz ve üzerinde aşı yaptıranların vefat oranı (%51.6), iki dozun altında aşı yaptıranların vefat oranına göre (%72.4) daha düşüktü saptandı (p<0.001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aşı dozu ile entübasyon ve vefat arasındaki ilişki (n=1.476)

		Aşı dozu		X²	p*
		<2	≥2		
Entübasyon	Hayır	302 (46.4)	506 (61.3)	32.8	<0.001
	Evet	349 (53.6)	319 (38.7)		
Vefat	Hayır	180 (27.6)	339 (48.4)	65.5	<0.001
	Evet	471 (72.4)	426 (51.6)		

*Kikare analizi uygulandı.

İki doz ve üzerinde aşı yaptıranların yaş ortancası 72.0 (13.0-102.0) olup; iki dozdan az aşı yaptıranlara göre daha yüksekti (p<0.001). Pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatışa kadar geçen süre ile aşı dozu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki doz ve üzerinde aşı yaptıranların pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon arasında geçen süre ortancası 8.0 (0.0-63.0) gün olup; iki dozdan az aşı yaptıranlara göre anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.06). İki doz ve üzerinde aşı yaptıranların pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası 13.0 (0.0-47.0) gün olup iki dozdan az aşı yaptıranlarla arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.005) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Aşı dozu ile yaş, pozitiflik tarihi ile yoğun bakıma yatış, entübasyon ve vefat arasında geçen süre arasındaki ilişki

	Aşı Dozu		U	p*
	<2	≥2		
	Ortanca (minimum- maksimum)	Ortanca (minimum- maksimum)		
Yaş (n=1476)	65.0 (0.0-101.0)	72.0 (13.0-102.0)	205491.5	<0.001
Yoğun Bakım Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n= 1476)	5.0 (0.0-86.0)	5.0 (0.0-63.0)	267207.0	0.87
Entübasyon Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=811)	9.0 (0.0-85.0)	8.0 (0.0-41)	50990.5	0.06
Vefat Tarihi- Pozitiflik Tarihi (Gün) (n=896)	14.0 (0.0-99.0)	13.0 (0.0-47.0)	89124.5	0.005

*Mann Whitney U testi uygulandı.

Katılımcıların yirmisinin kronik hastalık bilgilerine ulaşılammıştır. Verilerine ulaşılabilen hastaların (n=1.460) %43.6'sında (n=636) herhangi bir hastalık bulunmamaktadır. Hastaların %42.1'inde hipertansiyon, %32.3'ünde kardiyovasküler sistem hastalıkları, %23.2'sinde diabetes mellitus, %15.8'sinde solunum sistemi hastalıkları görülmektedir. Hastaların hastalıklarının dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Katılımcıların hastalıklarının dağılımı (n=1460)

	Evet	Hayır
	n (%)	n (%)
Hipertansiyon (HT)	615 (42.1)	845 (57.9)
Kardiyovasküler Sistem (KVS) Hastalıkları	471 (32.3)	989 (67.7)
Diabetes Mellitus (DM)	338 (23.2)	1122 (76.8)
Solunum Sistemi Hastalıkları	230 (15.8)	1230 (84.2)
Üriner Sistem Hastalıkları	186 (12.7)	1274 (87.3)
Nörolojik Hastalıklar	129 (8.8)	1331 (91.2)
Serebrovasküler Hastalıklar	97 (6.6)	1363 (93.4)
Diğer Hastalıklar	83 (5.7)	1377 (94.3)
Maligniteler	75 (5.1)	1385 (94.9)
Romatolojik Hastalıklar	68 (4.7)	1392 (95.3)
Tiroid Hastalıkları	65 (4.5)	1395 (95.5)
Periferik Vasküler Hastalıklar	46 (3.2)	1414 (96.8)
Karaciğer Hastalıkları	16 (1.1)	1444 (98.9)

Verilerine ulaşılabilen 1.460 katılımcının toplam ek kronik hastalık sayısı ortancası 1.0 (0.0-6.0)'dır. Entübe olan hastaların ek kronik hastalık sayısı ortancası (3.0 (0.0-6.0)) entübe olmayanların hastalık sayısı ortancasına (0.0 (0.0-6.0)) göre daha yüksektir (<0.001). Vefat eden hastaların hastalık sayısı ortancası (3.0 (0.0-6.0)) vefat etmeyenlerin hastalık sayısı ortancasına (0.0 (0.0-6.0)) göre daha yüksektir (<0.001). İki dozdan az aşı olan hastaların hastalık sayısı ortancası (2.0 (0.0-6.0)) iki dozdan fazla aşı olanların hastalık sayısı ortancasına (0.0 (0.0-6.0)) göre daha yüksektir (<0.001) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Katılımcıların hastalık sayılarının entübasyon, vefat ve aşı dozları ile ilişkisi

		Toplam Hastalık Sayısı		
		Ortanca (min-max)	U	p*
Entübe(n=669)	Evet	3.0 (0.0-6.0)	132308.5	<0.001
	Hayır	0.0 (0.0-6.0)		
Vefat (n=897)	Evet	3.0 (0.0-6.0)	18231.5	<0.001
	Hayır	0.0 (0.0-1.0)		
Aşı (n=1,476)	<2	2.0 (0.0-6.0)	228790.5	<0.001
	≥2	0.0 (0.0-6.0)		

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hastalık gruplarına göre vefat, entübasyon oranı ve aşı dozu arasındaki ilişki Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Tüm hastalık gruplarında hastalığı olan katılımcıların hastalığı olmayanlara göre vefat oranları anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Karaciğer hastalıkları hariç kalan hastalık gruplarında hastalığı olan katılımcıların hastalığı olmayanlara göre entübasyon oranları anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. HT olmayanlarda iki dozdan fazla aşı yaptırma oranı HT olan hastalara göre daha yüksektir ($p<0.001$). Serebrovasküler hastalığı olmayanlarda iki dozdan fazla aşı yaptırma oranı Serebrovasküler hastalığı olan hastalara göre daha yüksektir ($p=0.029$).



Tablo 4.9. Hastalık gruplarına göre vefat, entübasyon oranı ve aşı dozu arasındaki ilişki

	Vefat (n=897)				Entübasyon (n=669)				Aşı (n=1476)			
	Hayır	Evet	p*		Hayır	Evet	p*		<2	≥2	p*	
Nörolojik Hastalıklar	Hayır	583 (43.8)	748 (56.2)	<0.001	749 (56.3)	582 (43.7)	0.014		583 (43.9)	744 (56.1)	0.822	
	Evet	0 (0.0)	129 (100.0)		58 (45.0)	71 (55.0)			58 (45.0)	71 (55.0)		
DM	Hayır	583 (52.0)	539 (48.0)	<0.001	700 (62.4)	422 (37.6)	<0.001		479 (42.8)	639 (57.2)	0.099	
	Evet	0 (0.0)	344 (100.0)		107 (31.7)	231 (68.3)			162 (47.9)	176 (52.1)		
Diğer Hastalıklar	Hayır	583 (42.3)	794 (57.7)	<0.001	783 (56.9)	594 (43.1)	<0.001		577 (42.0)	796 (58.0)	<0.001	
	Evet	0 (0.0)	83 (100.0)		24 (28.9)	59 (71.1)			64 (77.1)	19 (22.9)		
Solunum Sistemi Hastalıkları	Hayır	583 (47.4)	647 (52.6)	<0.001	734 (59.7)	496 (40.3)	<0.001		531 (43.3)	695 (56.7)	0.206	
	Evet	0 (0.0)	230 (100.0)		73 (31.7)	157 (68.3)			110 (47.8)	120 (52.2)		
KVS Hastalıkları	Hayır	577 (58.3)	412 (41.7)	<0.001	643 (65.0)	346 (35.0)	<0.001		427 (43.4)	558 (56.6)	0.453	
	Evet	6 (1.3)	465 (98.7)		164 (34.8)	307 (65.2)			214 (45.4)	257 (54.6)		
Üriner Hastalıkları	Hayır	583 (45.6)	691 (54.4)	<0.001	753 (59.1)	521 (40.9)	<0.001		548 (43.1)	722 (56.9)	0.079	
	Evet	0 (0.0)	186 (100.0)		54 (29.0)	132 (71.0)			93 (50.0)	93 (50.0)		
HT	Hayır	583 (69.0)	262 (31.0)	<0.001	598 (70.8)	247 (29.2)	<0.001		338 (40.2)	503 (59.8)	<0.001	
	Evet	0 (0.0)	615 (100.0)		209 (34.0)	406 (66.0)			303 (49.3)	312 (50.7)		
Tiroid Hastalıkları	Hayır	583 (41.8)	812 (58.2)	<0.001	791 (56.7)	604 (43.3)	<0.001		609 (43.8)	782 (56.2)	0.387	
	Evet	0 (0.0)	65 (100.0)		16 (24.6)	49 (75.4)			32 (49.2)	33 (50.8)		
Karaciğer Hastalıkları	Hayır	583 (40.4)	861 (59.6)	0.003	801 (55.5)	643 (44.5)	<0.236		631 (43.8)	809 (56.2)	0.134	

	Evet	0 (0.0)	16 (100.0)	6 (37.5)	10 (62.5)	10 (62.5)	6 (37.5)
	Hayır	583 (42.8)	780 (57.2)	<0.001	768 (56.3)	595 (43.7)	0.002
Serebrovasküler Hastalıklar	Evet	0 (0.0)	97 (100.0)	39 (40.2)	58 (59.8)	53 (54.6)	44 (45.4)
	Hayır	583 (42.1)	802 (57.9)	<0.001	783 (56.5)	602 (43.5)	<0.001
Maligniteler	Evet	0 (0.0)	75 (100.0)	24 (32.0)	51 (68.0)	38 (50.7)	37 (49.3)
	Hayır	583 (41.9)	809 (58.1)	<0.001	790 (56.8)	602 (43.2)	<0.001
Romatolojik Hastalıklar	Evet	0 (0.0)	68 (100.0)	17 (25.0)	51 (75.0)	30 (44.1)	38 (55.9)
	Hayır	583 (41.2)	83 (58.8)	<0.001	793 (56.1)	621 (43.9)	0.001
Periferik Vasküler Hastalık	Evet	0 (0.0)	46 (100.0)	14 (30.4)	32 (69.6)	21 (45.7)	25 (54.3)

*Ki-kare analizi uygulandı.

Hastalık gruplarına göre yaş, pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış, entübasyon ve vefat tarihlerine kadar geçen sürenin ilişkisi Tablo 4.10’de gösterilmiştir. Karaciğer ve romatolojik hastalık grupları hariç; tüm hastalık gruplarında yaş ortancası, hastalığı olanlarda daha yüksektir. Pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış arasında geçen süre ortancası nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignitesi olanlarda; olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır. Pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon arasında geçen süre ortancası; nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, diğer hastalıklar ve malignitesi olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır. Pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası; nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, diğer hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve malignitesi olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır.

Tablo 4.10. Hastalık gruplarına göre yaş, pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış, entübasyon ve vefat tarihlerine kadar geçen sürenin ilişkisi

	Yaş (n=1480)		Yoğun Pozitiflik (n=1480)		Bakım Tarihi		Tarih- (Gün)		Entübasyon Tarihi (Gün)		Tarih- Pozitiflik		Vefat Tarihi- (Gün)		Pozitiflik Tarihi	
	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*	Ortanca (min- maks)	p*
Nörolojik Hastalıklar	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-85.0)	0.005	8.0 (0.0-86.0)	0.003	14.0 (0.0-99.0)	0.001							
	Evet	80.0 (3.0-102.0)		3.0 (0.0-32.0)		7.0 (0.0-22.0)		12.0 (1.0-42.0)								
DM	Hayır	68.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-85.0)	0.76	8.0 (0.0-86.0)	0.43	14.0 (0.0-99.0)	0.82							
	Evet	74.0 (27.0-102.0)		5.0 (0.0-31.0)		8.0 (0.0-61.0)		14.0 (0.0-68.0)								
Diğer Hastalıklar	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	0.017	5.0 (0.0-85.0)	0.88	8.0 (0.0-86.0)	0.06	14.0 (0.0-99)	0.02							
	Evet	73.0 (0.0-101.0)		4.0 (0.0-50.0)		11.0 (0.0-55.0)		18.0 (1.0-76.0)								
Solunum Sistemi Hastalıkları	Hayır	68.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-63.0)	0.003	9.0 (0.0-55.0)	0.005	15.0 (0.0-89.0)	<0.001							
	Evet	76.0 (27.0-102.0)		3.0 (0.0-85.0)		7.0 (0.0-86.0)		12.0 (0.0-99.0)								
KVS Hastalıkları	Hayır	65.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-63.0)	0.28	9.0 (0.0-61.0)	0.19	15.0 (0.0-76.0)	0.03							
	Evet	76.0 (15.0-102.0)		4.0 (0.0-85.0)		8.0 (0.0-86.0)		13.0 (0.0-99.0)								
Üriner Sistem Hastalıkları	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	0.006	5.0 (0.0-85.0)	0.99	8.0 (0.0-86.0)	0.74	14.0 (0.0-99.0)	0.22							
	Evet	71.5 (15.0-101.0)		5.0 (0.0-50.0)		8.0 (0.0-61.0)		13.0 (0.0-76.0)								
HT	Hayır	64.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-63.0)	0.72	8.0 (0.0-53.0)	0.52	14.0 (0.0-64.0)	0.44							
	Evet	75.0 (19.0-102.0)		5.0 (0.0-85.0)		8.0 (0.0-86.0)		14.0 (0.0-99.0)								
Tiroid Hastalıkları	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	0.02	5.0 (0.0-85.0)	0.40	8.0 (0.0-86.0)	0.25	14.0 (0.0-99.0)	0.18							
	Evet	73.0 (3.0-99.0)		5.0 (0.0-30.0)		9.0 (0.0-30.0)		16.0 (1.0-68.0)								
Karaciğer Hastalıkları	Hayır	70.0 (0.0-102.0)	0.03	5.0 (0.0-85.0)	0.20	8.0 (0.0-86.0)	0.75	14.0 (0.0-99)	0.01							
	Evet	60.0 (12.0-82.0)		2.5 (0.0-22.0)		7.5 (0.0-22.0)		7.5 (1.0-26.0)								
Serebrovasküler Hastalıklar	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-85.0)	0.22	8.0 (0.0-86.0)	0.88	14.0 (0.0-99.0)	0.33							
	Evet	76.0 (12.0-99.0)		4.0 (0.0-43.0)		8.0 (0.0-43.0)		13.0 (1.0-67.0)								
Maligniteler	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	0.47	5.0 (0.0-85.0)	0.001	7.0 (0.0-86.0)	<0.001	14.0 (0.0-99.0)	0.02							

	Evet	71.5 (33.0-94.0)	2.0 (0.0-15.0)	5.0 (0.0-24.0)	12.0 (1.0-44.0)	
Ronatolojik Hastalıklar	Hayır	69.5 (0.0-102.0)	0.97	5.0 (0.0-85.0)	0.15	8.0 (0.0-86.0) 0.47
	Evet	68.5 (27.0-95.0)	5.0 (0.0-22.0)	8.0 (0.0-37.0)	14.0 (0.0-99)	0.57
Periferik Vasküler Hastalık	Hayır	69.0 (0.0-102.0)	<0.001	5.0 (0.0-85.0)	0.30	8.0 (0.0-86.0) 0.74
	Evet	79.0 (24.0-93.0)	3.0 (0.0-18.0)	7.5 (0.0-37.0)	14.0 (0.0-99.0)	0.71
13.5 (0.0-46.0)						

*Mann-Whitney U testi uygulandı.

Entübasyon ile kronik hastalık ve en az 2 doz aşılı olma ilişkisinin backward yöntemi ile yapılan lojistik regresyon ile değerlendirilmesinde; Nagelkerke R² değeri %27 bulunmuştur. Buna göre entübe edilme riski DM olanlarda, olmayanlara göre 1.7 (%95 GA: 1.3-2.3) kat, solunum sistemi hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 1.8 (%95 GA: 1.3-2.5) kat, kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 1.5 (%95 GA: 1.1-2.3) kat, üriner sistem hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 1.8 (%95 GA: 1,3-2,5) kat, HT olanlarda olmayanlara göre 2.4 (%95 GA: 1,7-3,3) kat, tiroid hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 2.4 (%95 GA: 1.3-4.3) kat, malignitesi olanlarda, olmayanlara göre 2.3 (%95 GA: 1.3-3.9) kat ve 2 dozdan az aşı olanlarda, 2 ve daha fazla doz aşı yaptıranlara göre 1.5 (%95 GA: 1.1-1.9) kat artmaktadır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Entübasyon ile aşılama durumu ve kronik hastalık ilişkisi

		Beta	%95 Güven Aralığı	p*
Yaş		0.99	0.98-1.00	0.41
Aşı dozu	≥2 doz	Referans		
	<2 doz	1.53	1.19-1.96	0.001
DM	Yok	Referans		
	Var	1.77	1.32-2.39	<0.001
Diğer Hastalıklar	Yok	Referans		
	Var	2.19	1.29-3.71	0.004
Solunum Sistemi Hastalıkları	Yok	Referans		
	Var	1.83	1.31-2.55	<0.001
KVS Hastalıkları	Yok	Referans		
	Var	1.51	1.12-2.03	0.007
Üriner Sistem Hastalıkları	Yok	Referans		
	Var	1.89	1.31-2.72	0.001
HT	Yok	Referans		
	Var	2.48	1.74-3.34	<0.001
Tiroid Hastalıkları	Yok	Referans		
	Var	2.41	1.32-4.39	0.004
Maligniteler	Yok	Referans		
	Var	2.33	1.38-3.93	0.002
Romatolojik Hastalıklar	Yok	Referans		
	Var	2.54	1.39-4.61	0.002

*Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve “Backward” metodu kullanıldı.

Hastaların yoğun bakımda vefat etme durumu ile kronik hastalık ve en az 2 doz aşılı olma ilişkisinin backward yöntemi ile yapılan lojistik regresyon ile değerlendirilmesinde; Nagelkerke R² değeri %76 bulundu. Buna göre vefat riski kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda, olmayanlara göre 45.1 (%95 GA: 18.6-109.2) kat ve 2 dozdan az aşı olanlarda, 2 ve daha fazla doz aşı yaptıranlara göre 7.3 (%95 GA: 4.9-10.7) kat artmaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Vefat etme ile aşılama durumu ve kronik hastalık ilişkisi

		Beta	%95 Güven Aralığı	p*
Yaş		1.03	1.02-1.04	<0.001
Aşı dozu	≥2 doz	Referans		
	<2 doz	7.30	4.95-10.77	<0.001
KVS Hastalıkları	Yok	Referans		
	Var	45.16	18.66-109.28	<0.001

*Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve “Backward” metodu kullanıldı.

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, birkaç ay içinde hızla yayılmıştır. Yeni bir bulaşıcı hastalık olan COVID-19, insandan insana bulaşma yeteneğine sahiptir ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS), çoklu organ disfonksiyonuna ve hatta ölüme yol açabilir (107).

Yaşlı nüfus küresel olarak tüm dünyada önemli ölçüde arttı ve buna bağlı olarak yaşa bağlı hastalıkların, özellikle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların sıklığı da önemli ölçüde arttı. Nüfus genel olarak SARS-CoV-2'ye duyarlı olsa da; yaşlı insanların morbidite ve mortalitesi genç bireylere göre, özellikle de altta yatan ciddi komorbiditeleri olanların daha yüksektir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların çoğu 50 yaşın üzerindeydi ve ölümlerin yaklaşık %80'i 60 yaşın üzerindeki bireyler arasında meydana geldi (108,109). Yaşlı yetişkinlerdeki komplikasyonlar ve yaşa bağlı hassasiyet göz önüne alındığında, çoklu organ fonksiyonunu korumak ve SARS-CoV-2'den kaynaklanan ölüm oranını azaltmakta zorluk görülmüştür (110).

Bizim çalışmamızda katılımcıların yaş ortancası 69.0 (0.0-102.0) idi. Çalışmamızın sonucu literatür ile örtüşmekte olup ileri yaşla beraber COVID-19 nedenli yoğun bakıma yatış sıklığı artmaktadır.

Wei ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada COVID-19'lu 566 hastanın yaş ortancası 61.5'tir. Bu hastaların %47.2 hasta erkek ve %54.2 hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, yaşlı hastalarda daha fazla altta yatan komorbidite ve laboratuvar anormalliği vardı. Yaşlı grupta, daha genç ve orta yaşlı gruplara kıyasla daha yüksek oranda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kardiyak yaralanma ve kalp yetmezliği gözlemlendi. Özellikle en yaşlı hastalarda daha fazla çoklu organ hasarı vardı. COVID-19'lu yaşlı hastaların, önceden var olan kardiyovasküler hastalıkları olan vakalarda akut kardiyak yaralanma geçirme olasılığı daha yüksekken; hastalarda kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan üç grup arasında bir fark yoktu. Yaşlı hastalar, daha genç ve orta yaşlı hastalardan daha yüksek olan %18.6'lık mortalite ile daha şiddetli sunuldu ($p < 0.05$). Çok değişkenli analiz, yaş, lenfopeni, ARDS, akut kardiyak yaralanma, kalp yetmezliği ve iskelet kası yaralanmasının yaşlı hastalarda ölümle ilişkili olduğunu, glukokortikoidlerin ise zararlı olabileceğini göstermiştir (109).

Li ve arkadaşlarının 425 kişi ile yapmış olduğu çalışmada yaş ortancası 59 yıldır (aralığı 15 ile 89) ve 425 hastanın 240'ı (%56) erkekti. 15 yaşın altında vaka yoktu. 425

vakanın neredeyse yarısının 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde olduğu dikkat çekici idi. Devam eden çalışmalarda da hastalığın ileri yaşlarda ve erkek hastalarda daha ağır seyrettiği gözlemlenmiştir (108).

Yapılan çalışmalar, ileri yaşın ve belirli eşlik eden hastalıkların COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek enfeksiyon şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir; bu durum COVID-19 enfeksiyonlarının daha yüksek şiddetini ve vaka ölüm oranını kısmen açıklamaktadır; erkeklerin COVID-19'dan ölme olasılığı kadınlara kıyasla iki kat daha fazladır (111).

Bizim çalışmamızda 1.500 kişinin %54.1'i erkek, %45.9 u kadındır. Kadın katılımcıların yaş ortancası 72.0 (0.0-102.0) olup erkek katılımcıların yaş ortancasına 68.0 (0.0-101.0) göre daha yüksektir. Katılımcıların cinsiyeti ile entübasyon varlığı ve vefat varlığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Covid pozitif olma tarihi ile yoğun bakıma yatış tarihi, entübasyon tarihi ve vefat tarihi arasında geçen sürede cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır.

Guan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada erkeklerde COVID-19 enfeksiyonunun daha yüksek insidansı bildirilmiştir (112). Yapılan bazı çalışmalarda ise kadın ve erkek cinsiyet arasında bir fark gösterilmemiştir (113). Bildirilen eşlik eden hastalıklar erkekler ve kadınlar arasında farklılık göstermekle kalmıyor, aynı zamanda incelenen popülasyona göre de farklılık gösteriyor (114).

Çalışmalar, ölüm oranına ek olarak COVID-19'lu erkeklerin yoğun bakım ünitesine ve mekanik ventilasyona tabi tutulma olasılıklarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.(115). Laccarino ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, erkek cinsiyeti COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesine yatış için bir öngörücüyüdü. Ayrıca cinsiyete özgü analizde obezite, kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyonun erkekler arasında daha yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranlarıyla ilişkili olduğunu, obezite ve kalp yetmezliğinin ise kadınlar arasında daha yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranlarıyla ilişkili olduğunu buldular (116).

Buna karşılık, erkekler genel olarak sigara ve alkol tüketimi gibi yüksek riskli davranışların daha yaygın olduğunu, enfeksiyona maruz kalma riskini artıran veya semptomlar kötüleştiğinde daha sonra ortaya çıkan araba kullanma gibi yüksek riskli işlerde çalışma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve bunun da en azından kısmen erkeklerde enfeksiyonların daha şiddetli olmasını ve bunun sonucunda ortaya çıkan sonuçları açıklayabileceğini düşünmektedir (117).

Cinsiyet farklılıkları, hormonal, bağışıklık ve enfeksiyona karşı inflamatuvar yanıt dahil olmak üzere, COVID-19 enfeksiyonlarının şiddetini ve sonuçlarını potansiyel olarak etkileyen biyolojik özelliklere atıfta bulunur. Östrojenler hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık tepkilerini teşvik ederek, potansiyel olarak patojenlerin daha hızlı temizlenmesine, kadınlarda daha az şiddetli semptomlara ve aşırıya daha güçlü bir bağışıklık tepkisine yol açar. Ek olarak, östrojen, SARS-CoV-2'nin konak hedef hücrelerine girmesi için işlevsel reseptörler olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerinin azalmış ekspresyonu ile ilişkilidir (118). Öte yandan, testosteron bağışıklık fonksiyonu üzerinde baskılayıcı etkilerle ilişkilidir ve bu, erkeklerde gözlemlenen bulaşıcı hastalıklara karşı daha fazla duyarlılığı açıklayabilir. Ayrıca, yaşlanan erkeklerde testosteron düzeylerindeki azalma, artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri ve yaşlı erkeklerde COVID-19 ilerlemesinin ve şiddetinin daha kötü olmasına katkıda bulunabilecek potansiyel olarak daha yüksek "sitokin fırtınaları" riski ile ilişkilendirilmiştir (119).

İspanya'da yapılan bir araştırmada vakaların %52.6'sı erkek olup %47.4'ü kadındır. Kadınlarda ortalama yaş 58 ve erkeklerde ortalama yaş 62 olup tüm vakalarda ortalama yaş 60'dır. Kadınların %38.0'inin hastaneye yatırılmış, %4.3'ü mekanik ventilasyonda, %2.9'u yoğun bakıma yatırılmış ve %5.8'i ölmüştür. Erkeklerin %57.7'si hastaneye yatırılmış, %9.8'i mekanik ventilasyonda, %7.4'ü yoğun bakımda olup %10.2'si ölmüştür. Erkeklerde hastaneye yatış oranı, mekanik ventilasyon oranı, yoğun bakıma yatma oranı ve ölüm sıklığı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (120).

Bizim çalışmamızda pozitif olduktan sonra yoğun bakıma kadar geçen sürenin ortancası 5 gün, entübasyon olma sürenin ortancası 8 gün ve pozitiflik tarihinden vefat etme sürenin ortancası 14 gündür.

İspanya, COVID-19 Raporlarına göre her iki cinsiyet için bütün vakalarda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortancası 5 gün; semptom başlangıcından yatışa kadar geçen sürenin ortancası 6 gün ve semptom başlangıcından ölüme kadar geçen sürenin ortancası 10 gündür. Tüm vakaların %19.6'sı sağlık çalışanıdır (120).

Çin'den yapılan ilk çalışmalar, hastaneye kaldırılan hastalar arasında yüksek oranda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (%17-29) ve kritik hastalık (%23-32) bildirmiştir (121). Benzer kritik hastalık oranları (%16) İtalya'nın Lombardiya kentinde de bildirilmiştir (122). Bildirilen 28 günlük yoğun bakım ölüm oranları endişe verici

derecede yüksektir (%62) ve şiddetli ARDS'de görülen ölüm oranlarından daha yüksektir (123). Singapur, COVID-19 salgını yaşayan ilk ülkeler arasındaydı ve hastaların yaklaşık %10-15'i invaziv mekanik ventilasyon gerektirdi (124).

COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %5-15'i yoğun bakım gözetimi ve ventilasyon desteği gerektirir. Bununla birlikte, mekanik ventilasyon sırasında mortalite yüksek görünmektedir ve akciğer koruyucu ventilasyon zorunludur. Gattinoni ve ark. COVID-19 pnömonisi olan birçok hastanın, tipik ARDS'de genellikle görülmeyen şiddetli hipoksemiye rağmen başlangıçta nispeten iyi korunmuş bir akciğer uyumu ile karakterize olduğunu bildirmiştir (125).

Bizim çalışmamızda hastalarda entübe olma oranı 1. dozda Sinovac yaptırılarda Biontech yaptırılara ve aşısız olanlara göre, aşısız olanlarda Biontech yaptırılara göre daha yüksektir ($p<0,001$). Hastalarda entübe olma oranı 2. dozda Sinovac ve Biontech yaptırılarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre; Biontech yaptırılarda Sinovac yaptırılara göre daha düşüktür ($p<0,001$). Hastalarda entübe olma oranı 3. Ve 4. dozda Sinovac ve Biontech yaptırılarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$). 5. dozda Biontech yaptırılarda entübasyon sıklığı aşısız olanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$). Hastalarda vefat etme oranı 2. ve 3. dozda Sinovac ve Biontech yaptırılarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre; Biontech yaptırılarda Sinovac yaptırılara göre daha düşüktür ($p<0,001$). Hastalarda vefat etme oranı 4. dozda Sinovac ve Biontech yaptırılarda hiç aşı yaptırmamış olanlara göre daha düşüktür ($p<0,001$). 5. dozda Biontech yaptırılarda aşısız olanların vefat oranları arasında farklılık bulunmamıştır. İki doz ve üzerinde aşı yaptırılanların entübasyon oranı; iki dozun altında aşı yaptırılanların entübasyon oranına göre daha düşüktür. İki doz ve üzerinde aşı yaptırılanların vefat oranı, iki dozun altında aşı yaptırılanların vefat oranına göre daha düşüktür. Pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış arasında geçen süre ile aşı dozu arasında ilişki saptanmamıştır. İki doz ve üzerinde aşı yaptırılanların pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon arasında geçen süre ortancası 8.0 gün olup iki dozdan az aşı yaptırılara göre daha kısadır. İki doz ve üzerinde aşı yaptırılanların pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası 13.0 gün olup iki dozdan az aşı yaptırılara göre daha kısadır.

COVID-19 aşılama stratejilerinin ciddi hastalıkları önlemeye odaklanması gerektiği ve bu amaçla küresel çapta yetişkinler arasında en az bir doz COVID-19 aşılama kapsamına ulaşılması gerektiği savunulmuştur (126). 8 Mart 2022 itibarıyla klinik çalışmalarda 147 aşı adayı vardı ve bunların 21'i (%14) inaktif aşıları (127). İnaktif

aşıların, iyi kurulmuş bir üretim sistemine sahip olmaları ve 2–8 °C soğuk zincir dışında gelişmiş taşıma ve depolama koşulları gerektirmemeleri gibi belirli avantajları vardır ve bu da onları özellikle gelişmekte olan ülkeler için değerli kılar. Ek olarak, nükleokapsid, zarf ve matris proteinleri gibi S proteininden daha fazla korunmaya yatkın çeşitli antijenler içerdiklerinden, korumayı artırabilecek ek antijenik hedefler sunarlar (128). Bununla birlikte, bağışıklık tepkisini artırmak için biyogüvenlik seviyesi 3 tesisleri ve antijenlerin ve/veya epitopların ve adjuvanların bütünlüğünün doğrulanması gerekir. İnaktif aşılar öngörülebilir ve olumlu bir uzun vadeli güvenlik profiline sahip olsa da, endişe verici varyantlar (VOC) için azaltılmış nötralizasyon kapasitesi gösterilmiştir (129).

CoronaVac'ın ikinci dozdan 14 gün sonra semptomatik COVID-19 ve COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışı önlemedeki etkinliği sırasıyla %83.5 ve %100'dü (138). Yapılan diğer çalışmalarda ayrıca inaktif aşının semptomatik hastalığa karşı sınırlı koruma sağlamasına rağmen, hastaneye yatış, şiddetli hastalık ve ölüm oranına karşı etkinliklerinin tam doz aşılama sonrası, hatta Delta varyantı karşısında bile oldukça yüksek olduğunu kanıtlamaktadır (130). Şili'de CoronaVac kullanılarak yapılan prospektif bir ulusal kohort çalışmasında hastaneye yatışı önlemede %87.5, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı önlemede %90.3 ve COVID-19 ile ilişkili ölümü önlemede %86.3 etkinlik bildirilmiştir (131). Malezya'dan alınan gerçek dünya verileri, tam doz CoronaVac aşılması için YBÜ yatışını önlemede %72.0 ve ölümleri önlemede %82.4'lük etkinlik tahminleri göstermiştir (141). Cerqueira-Silva ve diğerleri, CoronaVac'ın ölüme karşı etkinliğinin <60 yaş grubundaki kişilerde %84.8 (95%CI 77.1–89.9) olduğunu göstermiştir (132).

Türkiye'de CoronaVac'ın III. faz çalışmasının ara analizi, semptomatik COVID-19 için %83.5'lik bir aşı etkinliği (95% güven aralığı [CI] 65.4–92.1; $p < 0,0001$) ortaya koyarken, takip sırasında ciddi COVID-19 vakası veya ölüm olmamıştır. Turkovac'ın iki dozundan sonra serokonversiyon oranı %94.4 idi ve örneklerin %52.2'si psödovirüs nötralizasyon dizisinde nötralize edici aktivite üretti (133).

CoronaVac ile bağışıklanan Şili popülasyonunda nötralize edici antikorların seropozitiflik oranları Alfa ve Gama varyantları için %80'in üzerinde, Delta varyantı için %75'in üzerinde ve Beta varyantları için %60'ın üzerinde olarak bildirildi (134).

İki Omicron varyantı (HKU691 ve HKU344-R346K), BNT162b2 ve CoronaVac alıcılarının nötralizasyon kapasitesi için test edildi. BNT162b2 alıcılarının sadece

yaklaşık %20'si ve CoronaVac alıcılarının hiçbirisi, Omicron izolatlarına karşı tespit edilebilir nötralize edici antikor seviyelerine sahip değildi (135).

İnaktif aşılarla bağışıklık zamanla, özellikle üç aydan sonra hızla azalır ve iki doz CoronaVac'tan altı ay sonra çok düşük nötralize edici antikor konsantrasyonları tespit edildi (136). Azalan bağışıklık Zeng ve arkadaşları tarafından iyi bir şekilde gösterilmiştir çünkü iki doz CoronaVac'tan kaynaklanan ilk nötralize edici antikor yanıtı altı ay sonra seropozitifliğin alt sınırına yakın veya altına düştü. Ancak, ikinci dozdan sonra daha uzun bir aralıkta (sekiz ay) verilen üçüncü bir CoronaVac dozu, ikinci dozdan 28 gün sonraki titrlerle karşılaştırıldığında nötralize edici antikor titrlerinde neredeyse üç ile beş kat artışa karşılık gelen bağışıklığı artırdı ve iyi bir bağışıklık hafızasına işaret etti. Bu nedenle, inaktif aşıların immünolojik özellikleri ve etkinlik ve etkililik çalışmalarından elde edilen veriler göz önüne alındığında, üçüncü bir CoronaVac ve TURKOVAC dozunun birincil aşılama şemasına entegre edilebileceği veya daha uzun süreli bağışıklık sağlamak için homolog bir aşı desteği olarak kullanılabileceği açıktır (137).

Tanrıöver ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, TURKOVAC'ın en azından CoronaVac kadar etkili olduğunu ve 18-55 yaş arası bir popülasyonda çok iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (138).

Pfizer-Biontech, Aralık 2020'den bu yana acil onayla kullanılıyor, Pfizer 7 Mayıs 2021'de tam onay başvurusunda bulunmuş ve onay dört aydan kısa bir sürede alınarak FDA tarihindeki en hızlı süreye ulaşılmıştır. Güvenliği değerlendirmek için aşırı alan yaklaşık 22.000 kişiden ve plasebo alan 22.000 kişiden alınan verileri değerlendirdi. Klinik deneyler, aşının covid-19 hastalığını önlemede %91 etkili olduğunu gösterdi (139).

Dagan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada İsrail'de kullanılan Biontech aşısı, 16 yaş ve üzeri bireylerde 21 gün arayla yapılan iki dozunun laboratuvar onaylı COVID-19'a karşı koruyuculuğunun %95 olduğu gösterilmişti. İlk doz aşından sonra 13-24 günler arasında ise bu oran %50 dolayındaydı (140).

COVID-19'a karşı aşılamada yol almış ülkelerde, aşı oranlarında belli bir düzeyin üzerine çıkan artışlarla, enfeksiyon, hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm oranlarında bir azalma etkisinin başladığı görülmektedir. Bu etki aşılamayla birlikte yoğun korunma önlemleri alan ülkelerde daha belirgindir (141).

İngiltere 'de yapılan bir çalışmada aşılama, hastane yatışlarını %80'den fazla ve yoğun bakım ünitesi yatışlarını neredeyse %70 oranında azaltmak da dahil olmak üzere önemli bir etkiye sahiptir (142).

İtalya’da yapılan büyük bir araştırmanın sonucunda tam doz aşılmanın %62 oranında vaka, %48 oranında hastane yatışı, %75 oranında yoğun bakım ünitesine yatış ve %62 oranında ölümleri önlediği bildirmiştir (143).

Birçok çalışma, solunum ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik rahatsızlıkların COVID-19 enfeksiyonundan sonra daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir (144). COVID-19'un sağlık durumu hassas olanlar arasında hızla yayılması ve yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, virüsün epidemiyolojisini, yani ciddi hastalık veya ölüm için risk faktörlerinin belirlenmesini açıklığa kavuşturmak için araştırmaları genişletmek kısa sürede gerekli bir hale geldi (145). İspanya’da yapılan bir çalışmada ölüm/yoğun bakım ünitesine yatış ile kronik hastalıklar (yani solunum, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları; diyabet; ve kanser) arasında sıkı bir ilişki vardı. Özellikle hastaneye yatırılanlar analiz edildiğinde, yalnızca akciğer, kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları özellikle ilişkilendirildi (146).

Huang ve ark ve Wang ve ark. daha önce, önceden var olan kalp hastalığının SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastaların yoğun bakım ünitesine yatırılması için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunu test etmek için, kardiyovasküler hastalık (KVD) ve/veya hipertansiyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalarda hastalığın şiddetinin artmasıyla anlamlı bir şekilde ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere bir meta-analiz gerçekleştirdiler. Yapılan analizde, önceden var olan kronik kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan COVID-19 hastalarıyla karşılaştırıldığında, hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık ile sunulan COVID-19 hastalarının şiddetli hastalık geliştirme riskinin yaklaşık 3-4 kat daha yüksek olduğunu, ortaya koymuştur. COVID-19'un ilerlemesi sırasında, özellikle ciddi vakalarda, bilinmeyen bir mekanizma nedeniyle akut kardiyak yaralanma gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle, akut kardiyak yaralanma ile COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkiyi sistematik olarak incelendi. Yapılan retrospektif bir çalışmada, laboratuvar tarafından doğrulanmış 41 pozitif COVID-19 vakası yer alıyordu; bu 41 hastanın beşinde (%12) akut kardiyak yaralanma vardı ve bu beş hastanın dördünde (%80) yoğun bakım ünitesine kaldırılmıştı. Ek olarak, Wang ve ark. Çin'in Wuhan kentindeki 138 COVID-19 hastasını daha incelediler ve 10 hastaya (%7.2) virüsle ilişkili akut kardiyak yaralanma teşhisi konduğunu buldular. Wang ve ark. Ayrıca, yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyen hastalara kıyasla (%2.0) kardiyak komplikasyonlar yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu (%22.2) bildirdi (147,148).

Yapılan bir araştırmada COVID-19'lu 59 hastayı içeren yakın tarihli bir klinik çalışma, 51 hastanın 32'sinde (%63) böbrek fonksiyonunun bozulduğunu bir göstergesi olan proteinüri bulunduğunu bildirdi. Diğer böbrek göstergelerine gelince, araştırmacılar ayrıca COVID-19 hastalarının %19'unun ve %27'sinin sırasıyla plazma kreatinin ve üre azotu seviyelerinin yükseldiğini buldu ve BT taramaları, incelenen 27 COVID-19 hastasının %100'ünde böbrek anormallikleri olduğunu gösterdi (149). Daha da önemlisi, 52 COVID-19 hastası (20 sağ kalan ve 32 hayatta kalmayan hasta) üzerinde yapılan ayrı bir çalışma, 15 hastanın (%29) akut böbrek fonksiyonu bozukluğu gösterdiğini buldu (157). Ek olarak, Zhou ve arkadaşları, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların %15'inin hayatta kalmayan hastalardaki %50'ye kıyasla akut böbrek hasarına sahip olduğunu bildirdi. Benzer şekilde, Diao ve arkadaşları COVID-19 hastalarının %27'sinin (85 hastanın 23'ü) akut böbrek hasarı ile karşılaştığı bildirilmiştir. Genel olarak, SARS-CoV-2 ile yoğun bakım ünitesine yatırılan kritik hastaların yaklaşık %9.4'ünde (585 hastanın 55'inde) akut böbrek hasarı vardı (150,151).

COVID-19 hastalarındaki gözlemlere benzer şekilde, SARS hastalarında da sol ventrikül fonksiyonunun bozulması dahil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlar gelişir (161). Çarpıcı bir şekilde, SARS-CoV enfeksiyonlarından 12 yıl sonra bile, tüm hastaların yarısında kalıcı kardiyovasküler anormallikler bulunur. Dahası, Oudit ve arkadaşları, ölümden sonra elde edilen arşivlenmiş SARS enfeksiyonlu kalp örneklerinin üçte birinden fazlasında ölüm anında miyokard enfeksiyonuna dair kanıtlar bulunduğunu bulmuştur (152,153).

Yapılan bir başka çalışmada ise analizler kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığının aksine, önceden var olan kronik karaciğer hastalığının COVID-19 şiddetiyle anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını ortaya koydu. Bu sonuç kanıt dizisine dayanıyordu. İlk olarak, meta-analizler ile şiddetli kronik karaciğer hastalığının COVID-19 arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını ortaya koydu (154).

Diyabet açısından, diyabet ile koronavirüsle ilişkili hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma henüz bilinmemekle birlikte, Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, ACE2'nin pankreas adacık hücrelerinde güçlü bir şekilde ifade edilebileceğini göstererek, bu hücrelerin hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2 tarafından hedef alınabileceğini düşündürmektedir. Dahası, ACE2 geninin nakavt edildiği farelerde bozulmuş pankreas β hücresi fonksiyonu vardır, bu da SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile diyabet arasında olası bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Meta-analizimizin sonucunu göz önünde bulundurarak, önceden diyabeti olan COVID-19

hastalarının şiddetli hastalık semptomlarını önlemek için yakından yönetilmesi öneriliyor (155,156).

Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve özellikle yaşlı kişilerde diabetes mellitus, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılığı artırır (157).

Bizim çalışmamız da literatür ile örtüşmektedir; tüm hastalık gruplarında hastalığı olan katılımcıların hastalığı olmayanlara göre vefat oranları anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Karaciğer hastalıkları hariç kalan hastalık gruplarında hastalığı olan katılımcıların hastalığı olmayanlara göre entübasyon oranları anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. HT olmayanlarda iki dozdan fazla aşı yaptırma oranı HT olan hastalara göre daha yüksektir ($p<0,001$). Serebrovasküler hastalığı olmayanlarda iki dozdan fazla aşı yaptırma oranı Serebrovasküler hastalığı olan hastalara göre daha yüksektir ($p=0,03$).

Karaciğer ve romatolojik hastalık grupları hariç tüm hastalık gruplarında yaş ortancası hastalığı olanlarda daha yüksektir. Pozitiflik tarihinden itibaren yoğun bakıma yatış arasında geçen süre ortancası nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, malignitesi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır. Pozitiflik tarihinden itibaren entübasyon arasında geçen süre ortancası nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, diğer hastalıklar ve malignitesi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır. Pozitiflik tarihinden itibaren vefat tarihi arasında geçen süre ortancası nörolojik hastalığı, solunum sistemi hastalığı, diğer hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve malignitesi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha kısadır.

Çalışmamızın sonuçlarında aşının entübasyon ve vefat sayılarını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca kronik hastalıkların, ileri yaşın ve erkek cinsiyetin COVID-19 hastalığının prognozunu kötü yönde etkilediği de bir başka sonuçlar arasında idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 pandemisi Çin’de başlayıp tüm dünyayı etkisi altına alan ve hastalık yapma, hastaneye yatış, iş gücü kaybı, izolasyon, ekonomik kayıplar ve ölüm gibi sonuçlara sebep olan bir salgın hastalıktı. Yeni bir pandemi yaşanması durumunda kişisel korunma yöntemleri ile beraber, etkenin bulaş yollarına göre gerekli toplumsal önlemlerin gecikmeksizin alınması gereklidir. Alınacak koruyucu tedbirler ve önleyici uygulamalar neticesinde bulaşma azaltılabilse de ; gerek hızlı tedavi yöntemlerinin gerekse aşısının bulunması pandeminin en erken dönemde sonlanmasında büyük rol oynayacaktır. Risk grubundaki kişilere erken dönemde yapılacak aşı uygulamaları ile hastalıklara yakalanmadan kişilerin bağışıklık kazanması veya hastalığın hafif şekilde geçirilmesi sağlanacaktır. Çalışmamızda da gördüğümüz gibi aşı yapılmasının yoğun bakım yatış, entübasyon ve vefat etme durumlarına karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Özellikle ileri yaş grubunda ve komorbid hastalığı olanlarda aşılamanın artırılması bu kişilerin sağkalım süresini olumlu olarak etkileyecektir. Gerek olası pandemi durumlarında gerekse rutin aşı uygulamalarında; aşı yapılmasına karşı direnç gösteren vatandaşların bilgilendirilmesi, aşı tereddütünü azaltacak kampanyaların başlatılması, aşılamanın koruyucu etkilerinin anlaşılabilmesi için toplumun sağlık okuryazarlık düzeyinin artırılması ve aşı reddini önleyecek şekilde yasal düzenlemelerin yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jindal HA, Sahoo SS, Jamir L, Kedar A, Sharma S, Bhatt B. Higher coronavirus disease-19 mortality linked to comorbidities: A comparison between low-middle-income and high-income countries. *J Educ Health Promot.* 2021;10:377.
2. Yeşilbağ K, Aytoğu G. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak. *CEOTI.* 2020;2(1):6–14.
3. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):836–48.
4. Sintema EJ. Effect of COVID-19 on the performance of grade 12 students: Implications for STEM education. *Eur J Math Sci Technol Educ.* 2020;16(7):1–6.
5. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450–2.
6. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Nakatsu Y, Sato Y, Katoh H, et al. Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin. *mBio.* 2017;8(1):e02298-16.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
8. Zuber H. Can a combination of vaccination and face mask wearing contain the COVID-19 pandemic? *Microb Biotechnol.* 2021;15(3):721–37.
9. Ionescu F, Salazar M, Noureldin M, Castillo E, Baugh B, Villablanca PA, et al. Extubation failure in critically ill COVID-19 patients: Risk factors and impact on in-hospital mortality. *J Intensive Care Med.* 2021;36(9):1018–24.
10. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA.* 2020;323(16):1545–6.
11. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1319–20.
12. Mansell V, Jameel I, Lloyd-Sherlock P. Long COVID and older people. *Lancet Healthy Longev.* 2021;3(12):e849–54.
13. Yeşilbağ K, Aytoğu G. Coronavirus host divergence and novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak. *CEOTI.* 2020;2(1):6–14.

14. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(12):836–48.
15. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1).
16. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu). 2 Nisan 2020.
17. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490–502.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–3.
19. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221–4.
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74.
22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
23. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
24. Dikmen AU, Ekmekci PE, Akar T, et al. COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik. *J Biotechnol Strateg Health Res.* 2020;4:29–36.
25. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36.
26. To KK, Tsang OT, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa149

27. Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol*. 2011;85(8):4025–30.
28. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Lancet*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa344
29. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med*. 2020.
30. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
31. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
32. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063–9.
33. Wang CZ, Hu SL, Wang L, Chen JH, Luo XY, Hu ZY, et al. Early risk factors of the exacerbation of coronavirus disease 2019 pneumonia. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.26071
34. Renu K, Prasanna PL, Gopalakrishnan AV. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – a review. *Life Sci*. 2020;255:117839.
35. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048
36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
37. Renu K, Prasanna PL, Gopalakrishnan AV. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – a review. *Life Sci*. 2020;255:117839.
38. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–8.

39. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020;26(5):676–80.
40. Wyllie AL, Favaloro EJ, Lippi G. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: A pooled analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876–8.
41. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Plebani M, Lippi G. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1–8.
42. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020.
43. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045.
44. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip SM, Lo AC, Lau CS, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2004;363(9422):1699–700.
45. Al-Abdely HM, Midgley CM, Alkhamis AM, Al-Saedi M, Althaqafi AO, Abedi GR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection dynamics and antibody responses among clinically diverse patients, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(4):753–66.
46. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747–56.
47. Yelin I, Aharoni N, Tamar ES, Argoetti A, Messer E, Berenbaum D, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools. *Clin Infect Dis.* 2020.
48. Hogan CA, Sahoo MK, Pinsky BA. Sample pooling as a strategy to detect community transmission of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(19):1967.
49. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *medRxiv.* 2020.
50. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. Focus on the crosstalk between COVID-19 and urogenital systems. *J Urol.* 2020;204(1):7–8.

51. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
52. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656–7.
53. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Lancet*. 2020.
54. European Centre for Disease Prevention and Control. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. Technical Report. 1 April 2020. Stockholm; 2020.
55. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*. 2020.
56. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41–5.
57. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115–7. doi:10.1148/radiol.2020200432
58. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
59. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020;200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
60. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020;200370. doi:10.1148/radiol.2020200370
61. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115–7.
62. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Lancet*. 2020.
63. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):365–88.

64. Zhaori G, Lu L, Liu C, Guo Y. Progresses in clinical studies on antiviral therapies for COVID-19 – Experience and lessons in design of clinical trials. *Pediatr Investig.* 2020;4(4):263–74.
65. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e208857.
66. Tomcsányi J, Tomcsányi K. A szerzett hosszú-QT-szindróma veszélye a koronavírus-járvány idején. Fókuszban a hidroxiklorokin [Hazard of acquired long QT syndrome during coronavirus pandemic. Focus on hydroxychloroquine]. *Orv Hetil.* 2020;161(17):689–91.
67. Yadav AK, Wen S, Xu X, Yu L. Antiviral treatment in COVID-19: Which is the most promising? – A narrative review. *Ann Palliat Med.* 2021;10(1):707–20. doi:10.21037/apm-20-1755
68. Knowles SR, Phillips EJ, Dresser L, Matukas L, Allen U. Common adverse events associated with the use of ribavirin for severe acute respiratory syndrome in Canada. *Clin Infect Dis.* 2003;37(8):1139–42.
69. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta- 1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID- 19: An open- label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395:1695–704.
70. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID- 19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020;35:101647.
71. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, Mbaya OT, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293–303.
72. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446–54.
73. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446–54.

74. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
75. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering.* 2020.
76. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2013–4.
77. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791.
78. Li HS, Kuok DIT, Cheung MC, Ng MM, Ng KC, Hui KPY, et al. Effect of interferon alpha and cyclosporine treatment separately and in combination on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) replication in a human in-vitro and ex-vivo culture model. *Antiviral Res.* 2018;155:89–96.
79. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9):e01061-20.
80. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th ed). [cited 2020 May 11].
81. Xu CY, Lu SD, Ye X, Chen W, Huang Z, Li D, et al. Combined treatment of tocilizumab and chloroquine on severe COVID-19: a case report. *QJM.* 2020.
82. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Available from: <https://www.alnap.org/help-library/handbook-of-covid-19-prevention-and-treatment>
83. Prattes J, Valentin T, Hoenigl M, Rabensteiner J, Tobudic S, Breitkopf R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU – a case report. *Med Mycol Case Rep.* 2020.
84. Pham DT, Toeg H, De Paulis R, Cosentino F, La Meir M. Establishment and management of mechanical circulatory support during the COVID-19 pandemic. *Circulation.* 2020.
85. Gopalakrishnan A, Mossaid A, Lo KB, Azmaiparashvili Z, Figueredo V, Patarroyo-Aponte G, et al. Fulminant acute kidney injury in a young patient with novel coronavirus 2019. *Cardiorenal Med.* 2020.

86. Dastan F, Saffaei A, Mortazavi SM, Tabarsi P, Haddadi A, Abtahi H, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) with disposable hemoperfusion cartridge: a promising option for severe COVID-19. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:340–1.
87. Yang XH, Sun RH, Zhao MY, Liu J, Wang YJ, Liang ZA, et al. Expert recommendations on blood purification treatment protocol for patients with severe COVID-19: recommendation and consensus. *Chronic Dis Transl Med*. 2020;6(2):106–14.
88. Zhao JP, Hu Y, Du TH, Chen L, Shu Q, Wang Y, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2020;43:183–4.
89. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
90. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44–6.
91. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44–6.
92. Accorsi P, Berti P, de Angelis V, Liumbruno GM, Franchini M. Position paper on the preparation of immune plasma to be used in the treatment of patients with COVID-19. *Blood Transfus*. 2020;18(3):163–6.
93. World Health Organization. Infection prevention and control during healthcare when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330674>
94. Ahmed S, Khan S, Imran I, Saleem S, Babar Z, Rauf A, et al. Vaccine development against COVID-19: Study from pre-clinical phases to clinical trials and global use. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(8):836.
95. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:845–8.
96. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–92.e6.

97. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020;369:806–11.
98. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21:1336–45.
99. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383:2439–50.
100. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals. *ClinicalTrials.gov*. [Accessed 14 Oct 2020].
101. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
102. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369:77–81.
103. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals. *ClinicalTrials.gov*. [Accessed 14 Oct 2020].
104. Pavel S, Yetiskin H, Uygut MA, Aslan AF, Aydın G, İnan Ö, et al. Development of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2021;9:1266.
105. Ozdarendeli A, Sezer Z, Pavel STI, Inal A, Yetiskin H, Kaplan B, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated whole virion SARS-CoV-2 vaccine, TURKOVAC, in healthy adults: Interim results from randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 and 2 trials. *Vaccine*. 2022. Accepted.
106. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
107. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6492–510.
108. Wei C, Liu Y, Liu Y, Zhang K, Su D, Zhong J, et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):395.

109. Williams PCM, Howard- Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS- CoV- 2 in children: Spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020;52:801–8.
110. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020;323:1313–4.
111. Raparelli V, Palmieri L, Canevelli M, et al. Sex differences in clinical phenotype and transitions of care among individuals dying of COVID-19 in Italy. *Biol Sex Differ*. 2020;11:57.
112. Su W, Qiu Z, Zhou L, Hou J, Bai Y, Xu Y, et al. Sex differences in clinic characteristics and risk factors for mortality among severe patients with COVID-19: A retrospective study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:18833–43.
113. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Carugo S, Fallo F, Ferri C, et al. Gender differences in predictors of intensive care unit admission among COVID-19 patients: The results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *PLoS One*. 2020;15:e0237297.
114. Takahashi T, Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Science*. 2021;371:347–8.
115. Hampton T. Insight on sex-based immunity differences, with COVID-19 implications. *JAMA*. 2020;324:1274.
116. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne PH, Kaphalia P, et al. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:2189–203.
117. Instituto de Salud Carlos III. COVID-19 Raporları, Rapor No:23, 16 Nisan 2020. Erişim adresi: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
118. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
119. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.

120. Ministry of Health Singapore. Updates on COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Local Situation. Available: <https://www.moh.gov.sg/covid-19>. [Accessed 01 Nov 2024].
121. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med*. 2020.
122. Instituto de Salud Carlos III. COVID-19 Raporları, Rapor No:23, 16 Nisan 2020. Erişim adresi: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx>
123. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
124. McIntyre PB, Aggarwal R, Jani I, Jawad J, Kochhar S, MacDonald N, et al. COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *Lancet*. 2022;399:406–10.
125. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.
126. Ministry of Health Singapore. Updates on COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Local Situation. Available: <https://www.moh.gov.sg/covid-19>. [Accessed 01 Nov 2024].
127. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N Engl J Med*. 2020.
128. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020.
129. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020.
130. McIntyre PB, Aggarwal R, Jani I, Jawad J, Kochhar S, MacDonald N, et al. COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *Lancet*. 2022;399:406–10.

131. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: From SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27:104.
132. Pérez-Then E, Lucas C, Monteiro VS, Miric M, Brache V, Cochon L, et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. *Nat Med.* 2022;28(3):481–5.
133. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: From SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020;27:104.
134. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. 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 Türkiye. *Lancet.* 2021;398:213–22.
135. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021;385:875–84.
136. Suah JL, Tok P, Ong SM, Husin M, Tng BH, Sivasampu S, et al. PICK-ing Malaysia's epidemic apart: Effectiveness of a diverse COVID-19 vaccine portfolio. *Vaccines.* 2021;9:1381.
137. Cerqueira-Silva T, Oliveira VA, Boaventura VS, Pescarini JM, Junior JB, Machado TM, et al. Influence of age on the effectiveness and duration of protection of Vaxzevria and CoronaVac vaccines: A population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100154.
138. Melo-González F, Soto JA, González LA, Fernández J, Duarte LF, Schultz BM, et al. Recognition of variants of concern by antibodies and T cells induced by a SARS-CoV-2 inactivated vaccine. *Front Immunol.* 2021;12:747830.
139. Lu L, Mok BWL, Chen LL, Chan JMC, Tsang OTY, Lam BHS, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by sera from BNT162b2 or CoronaVac vaccine recipients. *Clin Infect Dis.* 2022;75:e822–6.
140. Ju B, Zhou B, Song S, Fan Q, Ge X, Wang H, et al. Potent antibody immunity to SARS-CoV-2 variants elicited by a third dose of inactivated vaccine. *Clin Transl Med.* 2022;12:e732.
141. Zeng G, Wu Q, Pan H, Li M, Yang J, Wang L, et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in

- healthy adults: Interim results from two single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 clinical trials. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:483–95.
142. World Health Organization. WHO Technical Report Series No. 980. 2014. Available from: https://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_980_WEB.pdf [Accessed 08 Oct 2024].
143. Tanne JH. Covid-19: FDA approves Pfizer-Biontech vaccine in record time. *BMJ.* 2021;374:n2096.
144. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1412–23.
145. Aktekin M. Bağışıklama çalışmalarının COVID-19 salgınına etkisi. In: Türk Tabipler Birliği. Yeni Koronavirüs Pandemisi Sürecinde Türkiye'de COVID-19 Aşılması ve Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. 2021:77–82.
146. Gong Y, McDonald S. How logical is the UK's vaccine priority ordering? COVID-19 Actuaries Response Group. 7 December 2020.
147. Sacco C, Mateo U, Petrone D, Marziano V, Cereda D, et al. Estimating averted COVID-19 cases, hospitalisations, intensive care unit admissions and deaths by COVID-19 vaccination, Italy, January–September 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(47):2101001.
148. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
149. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of COVID-19: Studies needed. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1194–6.
150. Laires PA, Alves R, Dias CM, Leite A, Nunes C. The association between chronic disease and serious COVID-19 outcomes and its influence on risk perception: Survey study and database analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2021;7(1):e22794.
151. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
152. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061.

153. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. medRxiv. 2020.
154. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020.
155. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62.
156. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. medRxiv. 2020.
157. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Xu J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. Research. 2020;2020.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Kararı

