



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLİD ORGAN NAKLİ ALICILARINDA
COVID-19 RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Dr. Halid BAL

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2021



T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SOLİD ORGAN NAKLİ ALICILARINDA
COVID-19 RİSK FAKTÖRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Dr. Halid BAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER ÖZBUDAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2021

TEŞEKKÜR

Tıp eğitimimi ve ardından asistanlık eğitimimi aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin tüm sağlık çalışanlarına,

Bana her zaman güvenen, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, her konuda desteğini hep yanımda hissettiğim, tez danışmanım Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK'a,

Tecrübesiyle, bilgi birikimiyle bana çok şey öğreten, çalışma prensiplerini ve sorunlara yaklaşımını örnek aldığım, Sayın Hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilimsel, gerek manevi anlamda her zaman desteğini gördüğüm, alçak gönüllülüğü, mesleki etiği, yüksek insani vasıflarıyla örnek alığım, her zaman çözüm odaklı desteğini hissettiğim Sayın Hocam Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve beceri edinmemde bana çok şey katan, ilk akademik yayınamı birlikte yaptığım Sayın Hocam Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Güler yüzlü, sorunlarımız için rahatlıkla iletişim kurabildiğimiz, hasta hekim iletişiminin en güzel ve özel örneği olan Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Nurgül BOZKURT'a,

Eğitimim boyunca her konuda bana destek olan, ablam dediğim Sayın Öğr. Gör. Hülya DİROL'e ve abim dediğim Öğr. Gör. Fatih ÜZER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Aişe BAL, babam Yusuf BAL'a,

Beni oğulları olarak gören, sevgi ve desteklerini hep hissettiğim annem Ayşe ÇARKI, babam Muhammet ÇARKI ve kıymetli ÇARKI ailesine,

Ömrüm, canım eşim, hayatımdaki en büyük şansım, canıyla canlandığım, varlığıyla anlamlandığım, aynı zamanda meslektaşım Çilem ÇARKI BAL'a,

“Dünya bir yana kızım bir yana” dediğim kızım İdil BAL'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Koronavirüs	3
2.3. İmmün Yanıt	5
2.3.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda immün yanıt	5
2.3.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında İmmün Yanıt	7
2.4. Bulaş Yolları	8
2.5. COVID-19 Kliniği	9
2.5.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda COVID-19 Kliniği	9
2.5.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında COVID-19 Kliniği	10
2.6. COVID-19 Teşhisi	10
2.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.7.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda Laboratuvar Bulguları	12
2.7.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında Laboratuvar Bulguları	12
2.8. Radyolojik Bulgular	12
2.9. Tedavi	15

2.9.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda COVID-19'a Özgü Teaviler	15
2.9.1.1. Antiviral Ajanlar	15
2.9.1.1.a. Remdesivir	15
2.9.1.1.b. Lopinavir / Ritonavir	16
2.9.1.1.c. Baricitinib	16
2.9.1.1.d. Favipravir	16
2.9.1.2. Antimalaryaller	17
2.9.1.2.1. Klorokin / Hidroksiklorokin	17
2.9.1.3. Kortikosteroidler	17
2.9.1.4. Biyolojik ajanlar	18
2.9.1.4.a. Tokilizumab	18
2.9.1.4.b. Sarilumab	19
2.9.1.4.c. Anakinra	19
2.9.1.5. Antikor Tedavisi (Konvelesan Plazma)	19
2.9.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında COVID-19 Tedavisi	20
2.9.3. Tedavide Genel Prensipler	20
2.9.3.1. İnfluenza tedavisi	20
2.9.3.2. Ampirik antibiyotik tedavisi	21
2.9.3.3. Venöz tromboembolizm	21
2.9.3.4. NSAİD kullanımı	22
2.9.3.5. Nebülizatör kullanımı	22
2.9.3.6. ACE inhibitörü ve ARB kullanımı	23

2.9.3.7. Statinler ve Aspirin	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popölasyonu	24
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	24
3.1.2. Çıkarılma kriterleri	24
3.2. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKLAR	55
10. EKLER	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ARB	Anjiotensin Reseptör Bloker
AZA	Azatiyopürin
CCL	Kemokin C-C Motif Ligand
CDC	Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COVACTA	Şiddetli COVID-19 Pnömonisi Olan Hastalarda Tokilizumabın Etkinlik ve Güvenirliğinin Değerlendirildiği Bir Çalışma
COVID-19	2019 Koronavirüs Hastalığı
CsA	Siklosporin A
CXCL	Kemokin C-X-C Motif Ligand
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Type Assays
FDA	Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
HCQ	Hidroksiklorokin
HT	Hipertansiyon
IG G	İmmünglobulin G
IG M	İmmünglobulin M
IL-10	İnterlökin 10
IL-1R-a	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti

IL-6	İnterlökin 6
IL-7	İnterlökin 7
IL-8	İnterlökin 8
IL-9	İnterlökin 9
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKE	Kişisek Koruyucu Ekipman
LFA	Lateral Flow Type Assays
MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu
MMF	Mikofenolat Mofetil
MPA	Mikofenolik Asit
mTORİ	m-TOR İnhibitörleri
NF- κB	Nükleer Faktör Kappa B
NK	Doğal Öldürücü
NSAİD	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SARI	Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2
SsRNA	Tek Sarmallı Ribonükleik Asit
TAC	Takrolimus
TMPRSS 2	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
TMPRSS2	Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
TMP-SMZ	Trimethoprim/sulfametahoxazole
TNF-alfa	Tümör Nekrotizan Alfa

VEGF-A	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü A
VKI	Vücut Kitle İndeks



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. ABD de ilk tespit edilen COVID-19 vakasında izole edilen SARS-COV-2'nin elektron mikroskopik görüntüsü	4
2. CDC tarafından paylaşılan koronavirus morfolojisi	5
3. COVID-19'un hastalık ciddiyetine göre evrelemesi	9
4. Periferel ve santral buzlu cam opasitelerine eşlik eden fibrotik çizgilenmeler ve fokal konsolidasyon	13
5. Her iki akciğerde multiple lezyonlar	13
6. Buzlu cam opasite içerisinde hava bronkogramı	14
7. Vacuoler işaret (küçük hava kabarcığı- lezyon içerisinde < 5 mm)	14
8. Fibrotik bant	14
9. Subpelvral Çizgi	14
10. Buzlu cam alanı içinde mikrovasküler genişleme	15
11. Buzlu cam opasitesine eşlik eden retiküler patern	15

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.6. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi vaka tanımı	11
2.9.3. COVID-19 tromboz profilaksisi	22
4.1. Solid organ nakilli hastaların çalışmaya dahil edilme akış şeması	27
4.2. Tüm olguların sosyodemografik özellikleri	28
4.3. Tüm olguların klinik özellikleri	29
4.4. Tüm olguların yaş ve nakil sonrası geçen süre ortalamaları	30
4.5. Tüm olguların nakil özellikleri	31
4.6. Tüm olguların COVID-19 testi sonucu ve diğer anket sorularına verdiği cevaplar	32
4.7. Solid organ nakli alıcılarının koruyucu ekipman kullanımı ve kaygı durumu	33
4.8. COVID-19 tanısı alan hastaların tanı anı semptomları	33
4.9. COVID-19 tanılı solid organ nakli alıcılarının klinik özellikleri	34
4.10. COVID-19 tanılı olguların hastanede yatış süresi	35
4.11. COVID-19 tanısının sosyodemografik özellikleri ile ilişkisi	36
4.12. COVID-19 tanısının diğer parametrele ile ilişkisi	37
4.13. Solid organ nakli hastalarında yaş ve nakil sonrası geçen süre ortalamalarında COVID-19 olup olmama değişkenine göre U testi tablosu	38
4.14. Her iki grup arasında cinsiyet ve semptom sonuçlarının istatistiği	39
4.15. Her iki grup arasında kullanılan immünsüpresif tedavinin	40

karşılaştırılması

- 4.16.** Hastane yatışı olan ve olmayan gruplarının yaş ortalamasına ilişkin bağımsız 2 grup t testi tablosu **40**



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, toplum kaynaklı üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık görülen bir nedenidir (1). Kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir (2).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlandı ve bu vakalarda yeni bir korona virüs suşu olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tanımlandı (1). Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını tanımladı (3).

11 Mart 2020 tarihinde dünya genelinde 114 ülkeye yayılması ve 118 binden fazla vaka görülmesi nedeniyle DSÖ, COVID-19'u pandemi ilan etti (4). 14 Nisan 2021 itibari ile küresel olarak, yüz otuz altı milyondan fazla COVID-19 vakası ve iki milyon dokuz yüz binden fazla ölüm rapor edildi (5).

DSÖ'nün COVID-19 raporuna göre ölüm vakalarını genellikle ileri yaşta ve/veya eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları vb.) olan bireyler oluşturmaktadır (6). Bununla birlikte solid organ nakli alıcılarında bu yeni hastalık hakkında çok az şey bilinmektedir. Klinik tablo ve immünsüpresif rejimlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik seyri üzerindeki etkisi hakkında yeterli veriler bulunmamaktadır. F. Alberici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek nakli yapılan SARS-CoV-2 pnömonisinden etkilenen ilk 20 hastanın klinik özellikleri ve sonuçlarını bildirilmiştir. Spesifik veriler mevcut olmamakla birlikte immünsüpresif tedavinin ve kronik böbrek hastalığının SARS-CoV-2 kaynaklı pnömonide hastalık şiddeti ve mortaliteyi arttıracakı düşünülmektedir (7).

Solid organ nakli alıcılarında, kullanmış oldukları immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak hücrel ve humoral bağışıklıktaki değişiklikler nedeniyle ve altta yatan kronik böbrek hastalığı ve diğer komorbiditeler, özellikle de diyabet ve

hipertansiyon nedeniyle ciddi hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Bu amaçla Türkiye'nin önde gelen merkezlerinden biri olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ nakli biriminde kayıtlı olan solid organ nakli alıcılarında Türkiye'de 11 Mart 2020 tarihinde ilk vaka görülmesini takiben 6 aylık sürede COVID-19 görülme sıklığı, risk faktörleri, kliniği ve prognozu hakkında veri toplayarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 ve Epidemiyolojisi

Aralık 2019'da Çin'nin Hubei Eyaleti'nde Vuhan'da deniz ürünleri pazarıyla bağlantıları olan bir grup hastada atipik pnömoni vakaları tanımlandı ve DSÖ'ye salgın olabileceği endişesi ile haber verildi (1). 1 Ocak 2020'de Vuhan ile seyahat bağlantıları olan ülkeler, açıklanamayan solunum yolu hastalığı olan potansiyel gezginler için yüksek riskli alarm verilirken, deniz ürünleri pazarı kapatılıp temizlendi. Bir nedensel ajan hakkındaki kapsamlı spekülasyonlardan sonra, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Wall Street Journal tarafından hazırlanan bir raporu doğruladı ve 9 Ocak'ta yeni bir SARS-CoV'un tanımlandığını ancak etyolojinin belirlenemediğini duyurdu (8). 30 Ocak 2020'de DSÖ tarafından uluslararası bir halk sağlığı acil durumu ilan edildi (1, 3). Bilim adamları, salgının başlarında Vuhan'daki etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarından beş hastadan alınan örneklerde, etkene ait tam genom dizilerini elde ettiler. Yapılan çalışmalar sonucunda bu etkenin SARS-CoV-2 olduğu gösterdiler (9). Nitekim bu yeni virüs 11 Şubat 2020'de DSÖ ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (10).

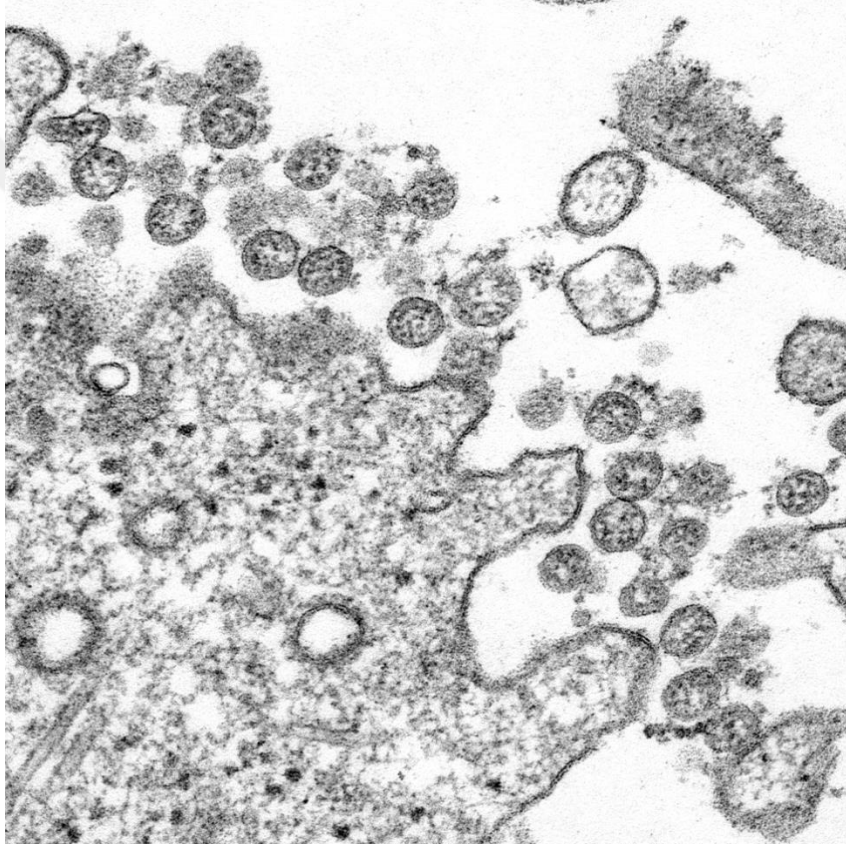
İnsandan insana hızlı bulaş olması ve kıtalar arası yayılmasıyla dünya genelinde çok sayıda insan ölümüne neden oldu. DSÖ tarafından ulusal yetkili kuruluşlardan toplanan verilere göre 14 Nisan 2021'e kadar COVID-19 ile yüz otuz altı milyondan fazla doğrulanmış vaka ve iki buçuk milyondan fazla ölüm kayıtlara geçti. Bu verilere göre Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan ve Brezilya dünyadaki en büyük kümülatif doğrulanmış vaka sayısına sahip üç ülkediydi (11).

2.2. Koronavirüs

Koronavirüsler bilinen dört farklı alt familyaya ayrılmıştır: Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gammakoronavirüs ve Deltakoronavirüstür. SARS-CoV-2, Coronavirinae Coronaviridae ailesinden Betakoronavirüs 2b soyundandır. SARS-CoV-2, SARS-CoV'den farklıdır. Diğer RNA virüslerinden daha büyük olan tek

sarmallı pozitif RNA virüsüdür (+ ssRNA) (7, 10). %79.5 genomik benzerlik göstermekle birlikte insanı enfekte edebilen yeni bir betakoronavirüstür (6). Genom dizi analizleri sonucu SARS-CoV-2'nin yarasa SARS genomu ile %96 oranında benzer olduğunu gösterildi. Bu çalışmalar SARS-CoV-2'nin yarasa kaynaklı olabileceğini ve SARS-CoV-2'nin doğal olarak yarasa koronavirüsü RaTG13'ten evrimleşmiş olabileceğini düşündürmektedir (12).

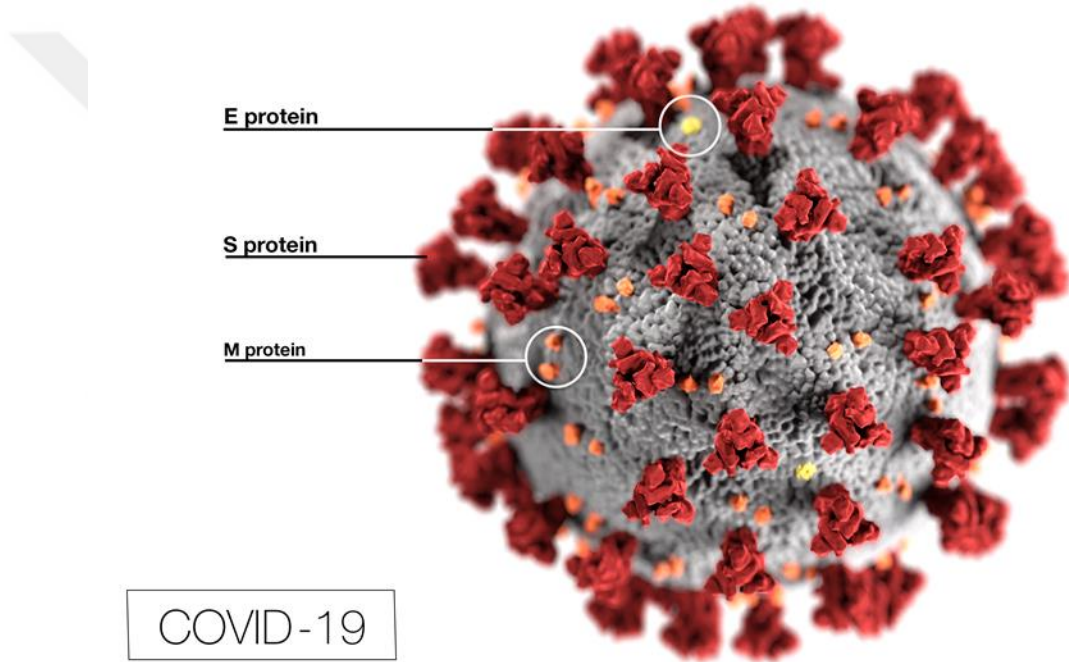
Şekil 1. ABD'lerinde ilk tespit edilen COVID-19 vakasından izole edilen SARS-CoV-2'nin elektron mikroskopik görüntüsü (13)



Koronavirüslerin insanlarda ve hayvanlarda hastalığa neden olduğu bilinen bir gerçektir. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin ortaya çıkmasından sonra yüzyılın üçüncü zoonotik insan koronavirüsüdür (14). Bunlar arasında dört insan koronavirüsü (229E, NL63, OC43 ve HKU1) tipik olarak sadece üst solunum yolunu enfekte edebilmektedir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-1 (SARS-CoV-1), orta doğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-

CoV) ve SARS-CoV-2 ise alt solunum yolunda çoğalabilir ve pnömoniye neden olabilir (3, 9).

Koronavirüslere tipik taç görünümünü veren S proteini; S1 (reseptöre bağlanan subunit) ve S2 (membran füzyon subuniti) olmak üzere 2 alt üiteden oluşur. SARS-CoV-2 S proteinleri aracılığıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 ve Tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2) yüzey reseptörlerini kullanarak hücreleri enfekte etmektedir (Şekil 2) (11, 13).



Şekil 2. CDC tarafından paylaşılan koronavirüs morfolojisi (13)

2.3. İmmün Yanıt

2.3.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda İmmün Yanıt

Doğal immün hücreler, hücrelerin enfekte olmasıyla çeşitli sitokinler salgılayarak viral replikasyonu inhibe ederek, adaptif immün yanıtı uyarıp diğer immün hücrelerini enfeksiyon bölgesine çağırmaktadır (9). Aktive edilmiş dendritik hücreler, virüs yayılmadan önce enfekte olmuş hücreleri ortadan

kaldıran adaptif bağışıklık yanıtını başlatmak için saf yardımcı T hücrelerine patojenden türetilmiş antijenler sunar. CD8 + T hücreleri ise virüs bulaşmış hücreleri doğrudan öldürmek için önemlidir. Oysa CD4 +T hücreleri, hem CD8 + T hücrelerini hem de B hücrelerini hazırlamak için çok önemlidir ve diğer bağışıklık hücrelerini toplamak için sitokin üretiminden sorumludur. Doğal öldürücü (NK) hücreler, degranülasyon, reseptör aracılı apoptoz ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksikite yoluyla viral olarak enfekte olmuş hücreleri öldürür. Son olarak, tamamlayıcı sistem, immün hücre alımında, aktivasyonunda ve patojenlerin yok edilmesinde rol oynar. Bu ilk bağışıklık tepkileri, virüsün minimum akciğer hasarı ile temizlenmesine yol açar ve iyileşme ile sonuçlanır. SARS-CoV-2'ye karşı hem T- hem de B-hücreleri tepkileri, COVID-19 semptomlarının başlamasından yaklaşık 1 hafta sonra kanda tespit edilebilir (15-17).

Şiddetli COVID-19 patogeneğinde ise düzensiz bir bağışıklık tepkisinin aracılık ettiği düşünülmektedir (10). Tip I interferonlar, antiviral bağışıklık için gereklidir. Ancak COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda artmış IL-6 ve TNF-alfa üretimi ile bozulmuş interferon tip 1 yanıtı ve şiddetlenmiş NF-κB kaynaklı artmış bir inflammatuar profil söz konusudur (6). COVID 19 hastalarında, COVID-19 ile ilişkili olmayan solunum sorunları olan hastalara kıyasla daha yüksek dolaşımdaki IL-6, IL-1Ra, CCL2, CCL8, CXCL2, CXCL8, CXCL9 ve CXCL16 gözlenmiştir (12). COVID-19 hastalarında CXCL9 ve CXCL16'nın (T veya NK hücrelerinin kemoatraktanları), CCL8 ve CCL2'nin (monositleri ve makrofajların kemoatraktanları) ve CXCL8'in (bir nötrofil kemoatraktan) önemli ölçüde yükselmesi, bu hücrelerin varlığının, gözlemlenen esas patolojisinin birincil nedeni olabileceğini düşündürmektedir (18). Sitokin fırtınası yani kontrolsüz inflammatuar yanıt sonucu kalp, karaciğer ve böbrek yetmezliğine yol açan çoklu organ hasarı ortaya çıkabilmektedir. IL-6'nın ise patogenezdaki esas sitokin olduğu belgelenmiştir. Artmış IL-6 seviyesinin artmış mortalite ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda veri sunulmuştur (19-21).

2.3.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında İmmun Yanıt

Solid organ nakli alıcıları arasında, bu hasta popülasyonundaki erken inflamatuvar kaskaddaki ince farklılıklara ışık tutabilecek veya transplant olmayan hastalarda gözlemlendiği gibi bölümlere ayrılmış bir yanıtın kanıtı sağlayabilecek daha ayrıntılı doğuştan gelen bağışıklık profili oluşturma çalışması yapılmamıştır. Solid organ nakli alıcıları ve nakil olmayanlar arasında eşleştirilmiş kohort çalışmalarından elde edilen mevcut sınırlı verilere dayanılarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna erken yanıtların solid organ nakli alıcıları ve nakil olmayan hastalar arasında benzer olduğu görülmektedir (22-25). Nakil olmayan popülasyonda olduğu gibi, bu inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri - özellikle IL-6 - bazı çalışmalarda hastalık şiddeti ile korelasyon göstermiştir , ancak hastalık ilerlemesiyle olan bağlantısı net değildir (19).

Nakil popülasyonunda SARS-CoV-2'ye verilen hümmoral yanıtlarla ilgili mevcut veriler vaka raporlarından ve küçük vaka serilerinden gelmektedir. Bu veriler serokonversiyonun geciktiğini (26-28) ve hızlı antikor kaybı (29, 30) olduğunu göstermektedir.

Diğer çalışmalardan gelen verilere bakılırsa nakil yapılmayan popülasyona benzer şekilde, nakil alıcılarının COVID-19 semptomlarının başlamasından sonraki 1-2 hafta içinde SARS-CoV-2'ye özgü antikorları oluşturabildiğini ve bu antikorların en az 2 ay süreyle dayanıklı olduğunu göstermektedir (31-33).

COVID-19'lu Solid organ nakli alıcıları arasında derin lenfopeni tanımlasada, bu hasta popülasyonunda SARS-CoV-2'ye hümmesal immün yanıtların daha ayrıntılı bir değerdendirmesini yapan yalnızca iki çalışma saptayabildik. Bu analizlerde PCR onaylı COVID-19'u olan böbrek nakli hastalarının semptom başlangıcından iki ila altı hafta sonra geniş reaktif SARS-CoV-2'ye özgü CD4 + ve CD8 + T hücrelerini, nakil olmayan hastalara benzer sayı ve oranlarda üretebildiği saptanmıştır (34).

Diğer çalışmalarda ise Solid organ nakli alıcılarında SARS-CoV-2 ile CD8 T hücre lenfopenisi görölürken CD4 T hücrelerinin etkilenmediği belirtilmiştir (31).

2.4. Bulaş Yolları

COVID-19 kuluçka süresi 2-11 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 5-6 gündür (35-37). Bu durum hastalar sıklıkla semptomatik hale gelinceye kadar aile içi bulaşa neden olmasına yol açmaktadır.

Semptomatik ve asemptomatik hastalar enfeksiyonun bulaş yolunun ana kaynağıdır. SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşır. Virüs ayrıca dolaylı temas yoluyla da yayılabilir. Virüs içeren yüzeylerdeki damlacıklarla ellerin kirlenmesi ve ağız, burun ve gözlerin mukozal zarlarıyla ellerin teması sonucu enfeksiyonun bulaşa neden olabilmektedir (38). COVID-19 salgını sırasında, bir çalışma, iki Vuhan hastanesinde aerosollerde viral RNA'yı ölçerek SARS-CoV-2'nin aerodinamik doğasını araştırmıştır ve SARS-CoV-2'nin aerosoller yoluyla da yayılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Tıbbi prosedürlerin ürettiği aerosoller nedeniyle sağlık tesislerinde havadan bulaşma olasılığı da vardır (35, 39-42). Bazı pediatrik SARS-CoV-2 enfeksiyon vakalarında, çocukların nazofarengeal sürüntüleri negatif olmasına rağmen, rektal sürüntüler sürekli olarak pozitif olması fekal-oral bulaşma olasılığını da olduğunu göstermektedir (43). Son çalışmalar, SARS-CoV-2'nin insan bağırsak organoidlerinde ve bağırsak epitelinde etkili bir şekilde kopyalanabileceğini ve bağırsak yolundan da yayılma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2 ayrıca yarasaların bağırsak hücrelerini de enfekte edebilmektedir (44). Literatürde ayrıca bir COVID-19 hastasının idrarında SARS-CoV-2 varlığından da bahsedilmektedir (45). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar SARS-CoV-2'nin dikey geçiş olasılığını göstermiştir (46, 47). Bir vakada, annesine son trimesterde SARS-CoV-2 teşhisi konulan yenidoğanın sitokin seviyeleri ve anti-SARS-CoV-2 Ig M antikorları normalden daha yüksek tespit edilmiştir. Bu da transplasental bulaşma olasılığını düşündürmektedir (48). SARS-CoV-2'nin perinatal bulaşma riski ise nispeten düşüktür (49).

SARS-CoV-2'nin ana yayılım yolu kişiden kişiye bulaşma şeklindedir; dolayısıyla tüm toplumsal alanlarda bulaş ihtimali mevcuttur. SARS-CoV-2 ayrıca insandan hayvana da geçebilir. Kaplan, köpek ve kedi gibi bazı

hayvanların, enfekte insanlarla yakın temas yoluyla virüsle enfekte olduğu bulunmuştur (37).

SARS-CoV-2'nin hayvanlar aleminden insana geçtiği düşünülmektedir. Sekans analizlerine göre yarasalar SARS-CoV-2 için doğal konakçılardır (50). SARS-CoV-2 ve Malezya'daki bir pangolinden gelen koronavirüs yüksek genetik benzerliğe sahiptir. Bu durum pangolinlerin ara konakçı olma potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir (51).

2.5. COVID-19 Kliniği

2.5.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda COVID-19

COVID-19'da en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş, öksürük ve dispnedir. Hastalar sıklıkla boğaz ağrısı, öksürük, ateş gibi üst hava yolu semptomlarıyla veya bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlarla da gelebilmektedir. Hastalık ciddiyetine göre 3 sınıfa ayrılabilir (11).

Hafif	Ateş, öksürük, yorgunluk, buzlu cam opasiteleri, hafif pnömoni
Şiddetli	Nefes darlığı, oksijen saturasyonun<94 olması, solunum frekansının 30 ve üzerinde olması arteriel oksijen kısmı basıncının/solunan oksijen fraksiyonuna oranının <300 ve/veya 24-48 saat içerisinde %50'den fazla akciğer enfeksiyonu gelişmesi, yoğun bakım gereksinimi
Kritik	ARDS, solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ difonksiyonu/yetmezliği, düzeltilmesi zor metabolik asidoz, koagülasyon bozuklukları

Şekil 3. COVID-19'un hastalık ciddiyetine göre evrelemesi (11)

Ayrıca ciddi COVID-19 başlangıçta bildirildiği gibi yaşlı popülasyonla sınırlı değildir; çocuklar ve genç yetişkinler de risk altındadır (52).

Hastalık solunum sisteminin tutulumunun yanısıra farklı sistemlere ait komplikasyonlar veya multisistemik tutulumlarla da presente olabilir. COVID-19 hastalığının miyokardiyal hasar ve aritmi gibi kardiyak (53), baş ağrısı, baş

dönmesi, miyalji, bilinç bozukluğu, intrakranial kanama, tat ve koku kaybı (54) ve serebrovasküler iskemik olaylar (55) gibi nörolojik komplikasyonları ve hiperkoagülibiteye bağlı komplikasyonlarının olabildiği (56) bildirilmiştir. Kritik hastalarda ARDS, metabolik asidoz, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi mortalitesi yüksek klinik fenomenler görülebilmektedir (1).

2.5.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında COVID-19 Kliniği

Solid organ alıcılarında ateş, öksürük, nefes darlığı genel popülasyona benzer şekilde en sık görülen semptomlardır. Ancak ateş görülme sıklığı ve derecesi normal popülasyona göre azalmıştır. Hastaların %50'sinde ateş görülmeyebilir. İshal gibi atipik semptomlar, genel popülasyona(% 2-14) kıyasla solid organ nakli alıcılarında çok daha yaygındır (% 22-67) (57, 58). Nakil alıcılarında COVID-19'a özgü semptomların daha silik olması atipik semptomlardaki gelebilmeleri hastalığın tanımlamasını daha zor hale getirebilmektedir. Bu nedenle solid organ nakli alıcılarında COVID 19 akılda bulundurulmalıdır (59).

2.6. COVID-19 Teşhisi

COVID-19 salgını hızlı teşhisin önemini birkez daha göstermiştir. Araştırmacılar hem duyarlı ve seçici hemde hızlı yöntemler geliştirmeyi hedeflemiştir. Şimdiye kadar a) viral genom tespiti b) viral antijen tespiti c) insan antikor tespiti yöntemleri salgınla mücadelede sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir. RT-PCR ve viral antijen testleri en güvenilir tekniklerdir (60).

COVID-19 sürüntü örnekleri sıklıkla nazofareks ve orofarenksten alınmaktadır. Ayrıca literatürde dışkı ve idrar örneklemesinden de bahsedilmektedir (45, 61).

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), genomik RNA tespiti için özel olarak geliştirilmiş bir PCR yöntemidir. RT-PCR, yeterince güvenilir ve hızlı bir tekniktir ve birkaç saat içinde yüksek verimle sonuç üretebilmektedir. RT-PCR, antijenler veya antikorlar gibi ikincil biyobelirteçler yerine viral genomik parçaları doğrudan ölçebilmektedir (62).

PCR tabanlı yöntemler gibi, antijen testleri de iyileşme durumunu değil, yalnızca aktif viral enfeksiyonu ortaya çıkarır. Antijen testleri antikor testlerinden daha da güvenilir olabilirler. Antijen testleri, hızlı tespit amacıyla LFA(lateral flow type assays) ve ELISA(enzyme-linked immunosorbent type assays) formatında çalıştırılabilir (63).

Antikor testi ise vücudun bulaşıcı bir virüs gibi bir patojenle savaşıp savaşmadığını belirlemek için kan / serum / plazma örneklerindeki IgG ve IgM düzeylerinin varlığını ve konsantrasyonunu ölçebilir. Virüsü taklit eden bir "rekombinant" antijen laboratuvarında üretilebilir ve bu yapay patojenler kullanılarak spesifik hedef bağlanma afinitesine sahip antikorlar üretilebilir ve tanı açısından fayda sağlayabilir (64). Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü' nün 7 Aralık 2020 de yayınlamış olduğu "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı" rehberine göre vaka tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 2.6) (65).

Tablo 2.6: T.C Sağlık Bakanlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 rehberi vaka tanımı (65)

OLASI VAKA	
A	- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE - Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE - Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
VEYA	
B	- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE - Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
VEYA	
C	- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE - Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE - Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması *SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği
VEYA	
D	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
KESİN VAKA	
Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular	

2.7. Laboratuvar Bulguları

2.7.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda COVID-19

COVID-19 ile enfekte bireylerde en sık lenfositopeni, yüksek C reaktif protein düzeyi ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı görülmektedir. Laboratuvar değerleri açısından, lenfopeni ve C-reaktif protein, ferritin, prokalsitonin, IL-6, D-dimer ve laktat dehidrojenaz düzeylerindeki artış morbidite ve mortalite açısından prediktiftir (21, 66). Ayrıca prokalsitonin yüksekliği bildirilen vakalar sıklıkla koenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir (67).

COVID-19 hastalarında, interlökin IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, tümör nekrotizan faktör alfa, VEGF-A kan seviyelerinde artış görülmektedir (68).

2.7.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında Laboratuvar Bulguları

COVID 19 ile enfekte solid organ nakli alıcılarında lenfopeni daha sık ve daha derin olabilmektedir. Kullanılan bazı immünsüpresif tedavilerin doğrudan veya dolaylı etkisi sonucu lenfopeni derinleşmektedir. Lenfopeninin ciddiyetinin ise solid organ nakli alıcılarında hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu birçok yayınla desteklenmiştir (69, 70).

2.8. Radyolojik Bulgular

PA (Posteroanterior) akciğer grafilerinde başlangıç semptomlarından 10-12 gün sonra maksimal olan, özellikle alt zonları tutan periferik yerleşimli bilateral konsolidasyon alanları görülmektedir (71).

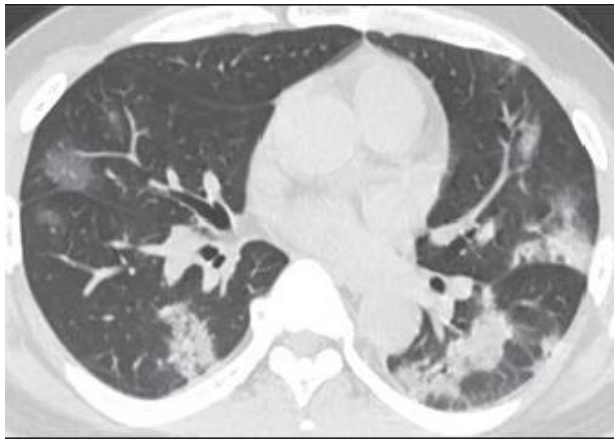
Sıklıkla kullanılan diğer radyolojik yöntem ise akciğer tomografisidir. Yapılan radyolojik incelemelerde ilk toraks tomografisinde birden fazla lezyon saptanma oranının (%83,9) oldukça sık olduğu görülmüştür. Tanı anında tek lezyonu olan vakaların ise %70'inde, anatomik lokalizasyon nedeniyle sağ akciğer alta lobunda bulgular görülmektedir. Erken dönemde ($2,2 \pm 1.8$ gün) daha çok tek

lezyon görülürken hastalığın ilerleyen dönmelerinde (6.6 ± 4.0 gün) multipl lezyonlar izlenmektedir (72).

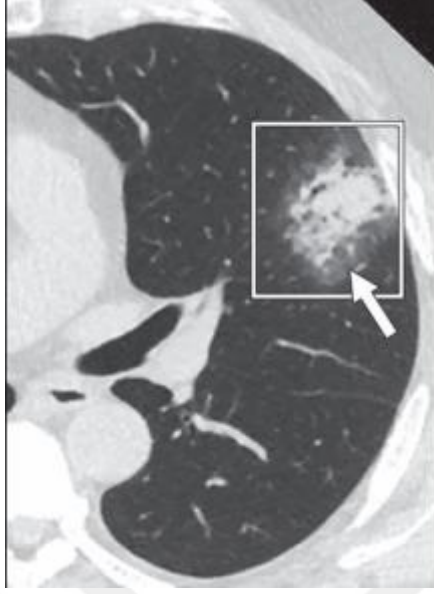
Toraks tomografisinde; buzlu cam alanları (% 40.3), konsolidasyon (% 33.9), buzlu cam artı retiküler patern (% 62.9), vakuolar belirti (% 54.8), mikrovasküler dilatasyon işareti (% 45.2), fibrotik çizgiler (% 56.5), subplevral çizgi (% 33.9), subplevral şeffaf çizgi (% 53.2), bronşiyal değişiklikler (hava bronkogramı (% 72.6) ve bronş distorsiyonu (% 17.7) ve plevral değişiklikler (plevra kalınlaşması (% 48.4), plevral çekilme bulgusu (% 56.5) ve plevral efüzyon (% 9.7)) görülebileceği rapor edilmiştir (72).



Şekil 4. Periferik ve santral buzlu cam opasitelerine eşlik eden fibrotik çizgilenmeler ve fokal konsolidasyon (72)



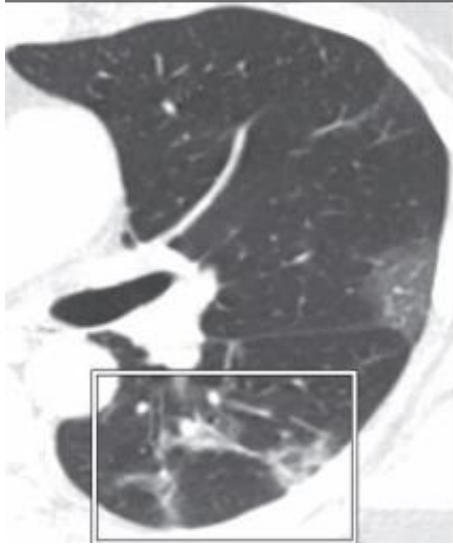
Şekil 5. Her iki akciğerde multipl lezyonlar (72)



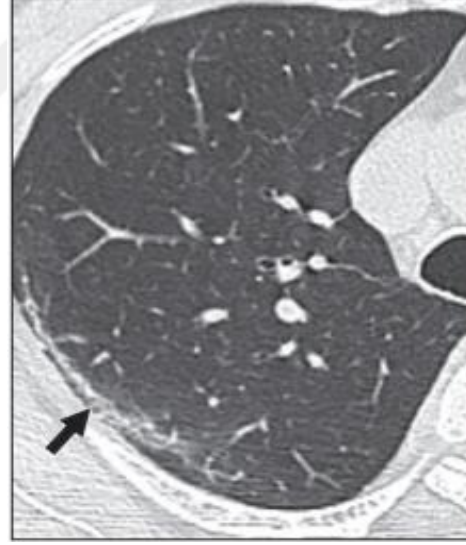
Şekil 6.Buzlu cam opasitesi
içerinde hava bronkogramı (72)



Şekil 7.Vacuoler işaret (küçük hava
kabarcığı- lezyon içerisinde < 5
mm) (72)



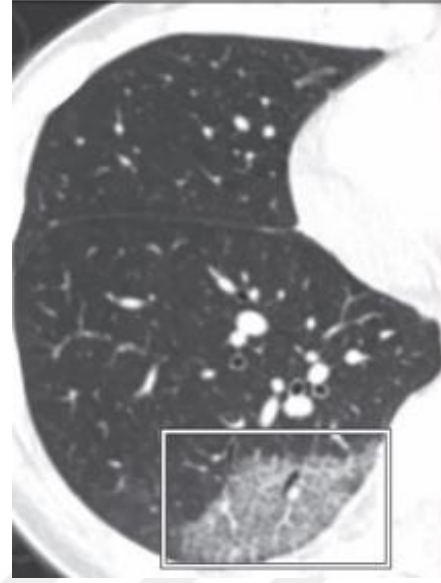
Şekil 8. Fibrotik bant (72)



Şekil 9.Subplevral çizgilenme (72)



Şekil 10.Buzlu cam alanı içinde mikrovasküler genişleme (72)



Şekil 11. Buzlu cam opasitesine eşlik eden retiküler patern (72)

2.9. Tedaviler

2.9.1. Solid Organ Nakli Olmayanlarda COVID-19'a Özgü Tedaviler

2.9.1.1. Antiviral ajanlar

a) Remdesivir:

Bir viral RNA polimeraz inhibitörüdür. Pandeminin erken dönmelerinde SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkinlik gösterdiğine dair remdesivir verilerine dayanılarak yapılan çalışmalar sonucunda; henüz entübe olmamış ancak oksijen desteği alan hastalarda plaseboya kıyasla iyileşme süresinde kısalma sağlarken, mortalite ve entübe olma üzerine etkisi gösterilememiştir (73, 74). 5 gün veya 10 gün bu antiviral ajanın verilmesi arasında da başka bir çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır (75).

Plasebo grubuna göre remsidevir kullanan gupta bulantı, kusma gibi gastro intestinal semptomlar sık görülmektedir. Aminotransferaz ve bilirubin

seviyelerinde artış, kardiyopulmoner instabilite nedeniyle başka bir çalışma ise sonlandırılmak zorunda kalmıştır (76). Literatürde remdesivir kaynaklı bradikardi vakaları da bildirilmiştir (77, 78).

b) Lopinavir / Ritonavir:

Diğer koronavirüslere karşı etkin olduğu bilinen proteaz inhibitörleridir. SARS-Co2'ye karşı da etkili olabileceği düşüncesiyle yapılan çalışma sonucunda COVID-19 hastalarında bu tedavilerin bir yararının olmadığı gösterilmiştir (79).

c) Baricitinib:

Janus kinazı inhibe ederek viral ajanın hücreye girişini engelleyen bir antiviral olduğu düşünülmektedir. FDA tarafından oksijen ve mekanik ventilator desteğine ihtiyacı olan hastalarda remdesivire ek olarak kullanımını önerilmektedir. Yapılan çalışmalardan gelen veriler iyileşme süresini kısalttığını desteklemektedir (80). Ancak mekanik ventilator desteği ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığına dair yayınlar olmasına rağmen netleştirilememiştir (81).

Klinik gözlemlere dayanılarak remdesivir ile barticinib kombine kullanımı yerine eğer hastanın steroid kullanımı konusunda bir kontraendikasyonu yoksa remdesivir ve deksametazon kullanımı daha etkindir (81).

c) Favipiravir:

Bir RNA polimeraz inhibitörü olup esas olarak influenza tedavisinde kullanılmaktadır. İnfluenza tedavisi dışında birçok RNA virüsünün replikasyonu inhibe ederek geniş bir antiviral etkinliğine sahiptir (82). Favipiravir yan etki yönünden olumlu bir güven profiline sahiptir. Sık olarak (>%1) kan karaciğer enzimlerinde yükselme, kan beyaz küre değerlerinde düşme, ishal, kan ürik asit düzeyinde artma ve kan trigilseritinde artış yapabilir. Nadir olarak hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Teratojenik olması nedeni gebelerde kullanılması kontraendikedir (83). Favipiravirin COVID-19 'da kullanımına dair verilere pandemi başlarında Rusya'da ve Çin'de yapılan çalışmalarla ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda bir miktar fayda görüldüğünden bahsedilmekle birlikte çalışmalarda

diğer immun modölatörlerin kullanılması gibi çalışmayı karıştıran faktörlerinde olması nedeniyle netleştirilememiştir (81, 84). Dabbous ve ark. yaptığı çok merkezli randomize kontrollü favipiravirin etkinliğini değerlendiren çalışmada, favipiravir tedavisi ile klorokin tedavisi alan iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 96 hasta dahil edilmiş ve 48 kişiye klorokin tedavisi, diğer 48 kişiye favipiravir tedavisi verilmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbidie durumları ve laboratuvar tetkikleri arasında fark saptanmamış. Sonuç olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p = 0.06$) favipiravirin hastanede yatış süresini ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Favipiravir grubunun ortalama hastanede kalış süresi (13.29 ± 5.86 gün) CQ grubuna (15.89 ± 4.75 gün) göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. (85).

2.9.1.2. Antimalaryaller

2.9.1.2.1. Klorokin / Hidroksiklorokin:

Çeşitli otoimmün koşullarda hastalık modifiye edici ajanlar olarak da kullanılan antimalaryal ajanlar, klorokin ve hidroksiklorokin (HCQ), pandeminin ilk günlerinde in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktiviteye sahip olması ve immünomodölatör etkisi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ortaya çıkan konakçının enflamatuvar cevabını da sınırladığı düşünülerek hızla tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir (86). Çeşitli klinik ortamlarda yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda (87-90) herhangi bir fayda gösterememesi nedeniyle FDA, Haziran 2020'de klorokin/ hidroksiklorokin acil kullanım yetkisini iptal etti. 2021 Nisan Ayı'nda yayınlanan metaanaliz sonuçlarına göre, 28 çalışma incelenmiş, hidroksiklorokin kullanımının mortaliteyi artırdığı ve klorokin kullanımının klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir (91).

2.9.1.3. Kortikosteroidler

Pandeminin başından beri steroid kullanımı COVID-19'da mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu düşünülen enflamatuvar yanıtı azaltabileceği görüşüyle önem verilen ve çok sayıda çalışmanın yapıldığı bir tedavi alanıdır. Yapılan kohort ve kontrollü çalışma sonuçlarında ilk veriler steroidlerin minimum fayda

görülebileceği veya daha kötü sonuçlara neden olabileceği dolayısıyla dikkatli kullanımını önermiştir (92). Ancak randomize kontrollü çalışmalardan gelen veriler steroidlerin özellikle ilk 28 günde mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Alt grup analizi sonuçları ise deksametazonun yalnızca mekanik ventilasyon ve tamamlayıcı oksijen alanlarda faydalı olduğu ancak hipoksisi olmayanlarda faydalı olmadığını kanıtlamıştır (93).

Klinikte deksametazonun günde 6 mg 10 gün veya taburcu olana kadar, hangisi daha kısa ise kullanılması önerilmektedir. Deksametazon mevcut değilse diğer glukokortikoidler eş değer dozlarda kullanılabilir (toplam günlük hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg veya prednizon dozları 40 mg). Ancak bu alternatiflerin kullanımını destekleyen veriler deksametazon için olanlardan daha sınırlıdır. Bu öneriler farklı uzman görüşleriyle uyumludur (94).

2.9.1.4. Biyolojik ajanlar

COVID-19'da mortalite ve morbiditeyi önlemenin en önemli yolu enflamatuvar yanıtın baskılanmasıdır. Yüksek enflamatuvar sitokinlerin daha şiddetli hastalıkla ilişkili olduğunu düşündüren erken veriler göz önüne alınarak başlıca kostikosteroidler olmak üzere bu yanıtı baskılayabilecek biyolojik ajanlar da umut vaatmektedir.

a) Tocilizumab

IL-6 reseptörünü bloke eden bir monoklonal antikordur. Biyolojik ajanlar içerisinde IL-6 inhibitörleri en yaygın olarak çalışılanlarıdır. Yapılan çalışmalarda standart tedaviye kıyasla tokilizumab alan hastalarda mortalitenin azaldığı bulunmuştur (95, 96). Ancak hala devam etmekte olan COVACTA randomize çift kör placebo kontrollü faz III çalışmasından gelen ilk veriler tokilizumabın kontrol grubuna göre ilk 28 günde mortaliteyi azaltmadığını göstermektedir (97).

b) Sarilumab

IL-6 reseptör antagonistidir. Ancak yapılan randomize kontrollü klinik çalışması faz III'de mekanik ventilator ihtiyacını azaltmaması nedeniyle durdurulmuştur (98).

c) Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir. COVID-19 hiperenflamatuvar yanıtta sekonder hiperfagositik lenfositoya neden olmaktadır ve bunun tedavisi için anakinra kullanılmaktadır. Kohort çalışması sonuçlarına göre mortaliteyi ve mekanik ventilator ihtiyacını azaltmıştır. Ancak daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (68, 99).

2.9.1.5. Antikor Tedavisi

Konvelesan Plazma

İyileşen kişiden alınan plazma kullanımı yoluyla pasif antikor tedavisi, viral nötralizasyon yoluyla etkili olabilecek COVID-19 için başka bir potansiyel tedavi yöntemidir. Hastanede yatan otuz beş binden fazla hastada yapılan plazma tedavisi sonucu mortalite oranlarının azalması nedeniyle FDA Ağustos 2020'de COVID-19 tedavisi için konvelesan plazma için acil kullanım izni verdi (100). Diğer çalışmalardan gelen veriler plazma alan hastaların hastalık seyrinin erken döneminde tedavi edildiklerinde 30 günde önemli bir mortalitede azalma elde ettiklerini göstermiştir. Ayrıca, daha düşük antikor seviyelerine kıyasla daha yüksek antikor seviyeleri içeren plazma alan hastalarda mortalite daha fazla azalmaktadır (101). Ancak FDA revizyon yaparak yeni bir bildiri yayınladı ve COVID-19 da konvelesan plazma tedavisinin kullanımı için ve etkinliğinin kanıtlara dayalı gösterilebilmesi için kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtti. Konvelesan plazma tedavisi kullanımını yüksek titrede antikor seviyesi bulunan plazma tedavisi olarak sınırladı ve sadece hastalığın erken döneminde hastaneye yatan hastaların veya humoral bozukluğu olan hastanede yatan hastaların tedavisinde kullanılmasını önerdi (102).

2.9.2. Solid Organ Nakli Alıcılarında Covid 19 Tedavisi

Pandemi süresince solid organ nakli alıcıları da tedavi denemeleri içine dahil edilmiştir. Destekleyici bakım genel popülasyonda olduğu gibi solid organ nakli alıcılarında da temel tedavi şeklini oluşturmaktadır.

İmmünsüpresör tedavileri konusunda genel yaklaşım ise; immünosupresyonun tamamen geri çekilmesi veya immünosupresyonun önemli ölçüde azaltılmasının antiinflamatuvar ajanların yokluğunda inflamasyonun artışına neden olabileceği için devam edilmesi yönündedir. Ancak immünsüpresif tedavinin devam etmesi halinde lenfopeni ve düşük T hücre sayıları nedeniyle bağışıklık oluşturma yeteneğini azalabilir. Klinik kötüleşme olması halinde hangi noktada immünsüpresyonun azaltılması veya kesilmesi gerektiğine dair net bir bilgiye yoktur.

Solid organ nakli alıcılarında immünsüpresan tedavinin devamı, azaltılması veya kesilmesi kararı bireysel olarak değerlendirilmelidir. Kullanılan immünsüpresan tipi, organ naklinin tipi, nakil süresi, akut rejeksiyon ve COVID-19'un ciddiyeti bu değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak veriler gözlemsel çalışmalarla sınırlıdır (103-105).

Şimdiye kadar yayınlanan makalelerin çoğunda genel kabul gören görüş ise kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit, azatiyopürin veya mTOR inhibitörlerinin azaltılması veya geri çekilmesi yönündedir (70).

2.9.3. Tedavide Genel Prensipler

2.9.3.1. İnfluenza tedavisi

Mevsimsel influenza ve COVID-19 özellikleri örtüşmektedir. Her ikisiyle eş zamanlı enfeksiyonda olabilir. İki enfeksiyon ancak mikrobiyal testlerle birbirinden ayırt edebilir veya her ikisinin varlığını gösterebiliriz. Eğer mevsimsel influenza'nın görüldüğü bir yerde COVID-19 tanısı konulmuş bir hasta varsa ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre antiviral tedavi verilebilir. İnfluenza'nın olmadığı gösterildikten sonra da antiviral ajan kesilmelidir. Favipravir influenzaya

karşı da etkili olup, favipravir alan hastada tedaviye oseltamavir eklenmesine gerek yoktur (106).

2.9.3.2.Ampirik antibiyotik tedavisi

COVID-19 hastalarında rutin ampirik bakteriyel pnömoni için antibiyotik tedavi önerilmemektedir. Ancak COVID-19 tanısı netleştirilemeyen görüntülemelerde pnömonisi olan olgularda ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı ve mikrobiyal örnekleme yapılmalıdır. Hastanın ateş ve prokalsitonin seviyesi toplum kökenli pnömoniler için yol gösterici olmakla birlikte prokalsitonin COVID-19 ileri evrelerinde de artabilmektedir (6, 107).

Azitromisin, antiinflamatuvar ve antiviral etkisi olabileceği düşüncesi ile pandeminin başlarında kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda rutin azitromisin kullanımı için kanıt gösterilmemiştir (108).

2.9.3.3. Venöz tromboembolizm

COVID-19' un koagulasyon üzerine etkisinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı gözlemler endotel hasarının ve mikrovasküler inflamasyonun koagulasyonu tetiklediği varsayılmıştır (109). SARS-CoV-2' in spike proteinlerinin alternatif kompleman yolağını aktive ederek endotel hasarına neden olabileceği gösterilmiştir (110). Nötrofillerin patojenleri etkisiz hale getirmek için salgıladığı nötrofil hücre dışı tuzakların (NET: Neutrophil extracellular trap) immünotrombozu tetikleyebileceği öne sürülmüştür (111).

Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü' nün 7 Kasım 2020 de yayınlamış olduğu “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Antioksidan-Antiinflamatuvar Tedaviler ve Koagülopati Yönetimi” rehberine göre hastalara tanı konulduktan sonra koagülopati araştırılması için izlenmesi gereken koagülopati belirteçlerinin Trombosit, PT, aPTT, Fibrinojen, D-DİMER olduğu belirtmiştir. Hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarında tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için antikoagülan tedavi önerilmektedir. Venöz tromboemboli profilaksisinde öncelikli olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi önerilmiştir. DMAH dozu, hastaların

COVID-19 ağırlık şiddetine ve vücut kitle indeksine (VKI) göre belirlenmiş olup Tablo 2.9.3’de gösterilmiştir (112).

Tablo 2.9.3: COVID-19 tromboz profilaksisi (135)

Ağır Dereceli Olmayan COVID-19	
BMI < 40kg/m ²	Enoksaparin 40mg/gün sc
BMI > 40/kg/m ²	Enoksaparin 40mg 2x1 sc
CrCl < 30ml/dak. : Enoksaparin kullanılması önerilmez. Standart heparin önerilir. 5000 U sc 2x1 veya 3 x1	
Ağır dereceli COVID-19	
CrCl> 30 ml/dak enoksaparin 40mg 2x1 sc, veya standart heparin 7500 U sc 3x1	

2.9.3.4. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Ağrı kesici ve ateş düşürücü etki için asetominofen kullanımı veya kullanılamıyorsa, NSAİD (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) ilaç kullanımı gerekliyse en düşük dozda kullanılması önerilmektedir.

NSAİD kullanımına ilişkin endişeler enfeksiyon seyrinde erken dönemde NSAİD alan ve ciddi hastalık yaşayan birkaç genç hastanın vaka raporlarından kaynaklanmaktadır (113). Ancak gözlemsel çalışmalarda ateş düşürücü etki açısından asetominofen veya NSAİD kullanımı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (114, 115).

2.9.3.5. Nebülizatör kullanımı

SARS-CoV-2'nin nebulizasyon yoluyla aerosol haline gelme riskini önlemek için mümkün olduğunca bir nebülizör yerine ölçülü doz inhaler kullanılmalıdır. Eğer nebülizatör kullanımı gerekliyse gerekli önlemler alınmalıdır (116).

2.9.3.6. ACE inhibitörü ve ARB kullanımı

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörünün(ARB'ler) kesilmesi için başka bir neden yoksa bu ajanlarla tedaviye devam edilmelidir (117).

2.9.3.7. Statinler ve aspirin

COVID-19'lu hastalardaki karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme eğilimi statin kullanımı konusunda endişe yaratsada statinlerin karaciğer toksitesine nadir görülmektedir. Retrospektif çalışmalar COVID-19'da statinlerin mortaliteyi azalttığı ve düşük yoğun bakım yatışı ile ilişkili olduğunu raporlamıştır (118).

Aspirin ise hastaların kanama riski yoksa devam edilmelidir. Aspirin kullanımı COVID-19'lu hastalarda düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak her iki ajan içinde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (119).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu “Halid BAL-2020-07-07T19_00_17” formunun onayı sonrası Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığı” onayı alındı. (Tarih: Çalışmaya dahil edilen hastalara telefon anketi yapıldığı için sözlü aydınlatılmış onam alındı.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığı” onayı alındı (Tarih: 26/08/2020 Karar No:KAEK-600)

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Çalışma kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nde 01.01.2017 ile 01.03.2020 tarihleri arasında solid organ nakli (böbrek ve karaciğer) olmuş hastalar dahil edildi. Hastalara Türkiye’de 11 Mart 2020’de ilk COVID-19 vakasının görülmesinden itibaren 3.ayda ve 6. ayda telefon viziti yapılması planlandı.

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MİA-MED) üzerinden ve hasta dosyalarından hasta bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve çalışmamız kapsamında solid organ nakilli olguların nakil öncesi ve sonrasına ait izlem verilerinin kaydedilmesi planlanmıştır;

- Yaş, cinsiyet, ikametgah ettiği bölge
- Eğitim durumu
- Medeni durumu
- Meslek
- Sigara öyküsü
- Eşlik eden hastalıkların varlığı
- Son dönem organ yetmezliğine yol açan hastalığı
- Transplantasyon sonrası almakta olduğu tedaviler (immünsupresif ajan)
- Telefon Anketi Ek-1’de sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların telefon ile aranması ve sözel onamı alınarak pandemi sürecinde durum değerlendirilmesi yapılması planlanmıştır. Türkiye’de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup bu tarihten itibaren 3.ayda ve 6. ayda hastaların telefon ile aranarak vizit yapılması planlanmıştır.

3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezinde 01.01.2017 ile 01.03.2020 tarihleri arasında solid organ nakli (böbrek ve karaciğer) olan hastalar
- İmmüsupresif tedaviye devam eden
- 18 yaşından büyük

3.1.2. Çıkarılma Kriterleri

- COVID-19 hastalığı dışında herhangi bir nedenle ölen hastalar
- Gönüllü olarak çalışmaya katılma isteği olmaması
- Telefon ile ulaşılamayan hastalar

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı üzerinden yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için sıklıklar (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. Kategorik değişkenler arasında karşılaştırmalar ve farklılık ki-kare testi ve Fisher’s Exact Testleri ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız iki grupların ortancalarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Çalışmamız yeterli örneklem büyüklüğüne sahip olmaması ve istatistiksel gücün düşük olması

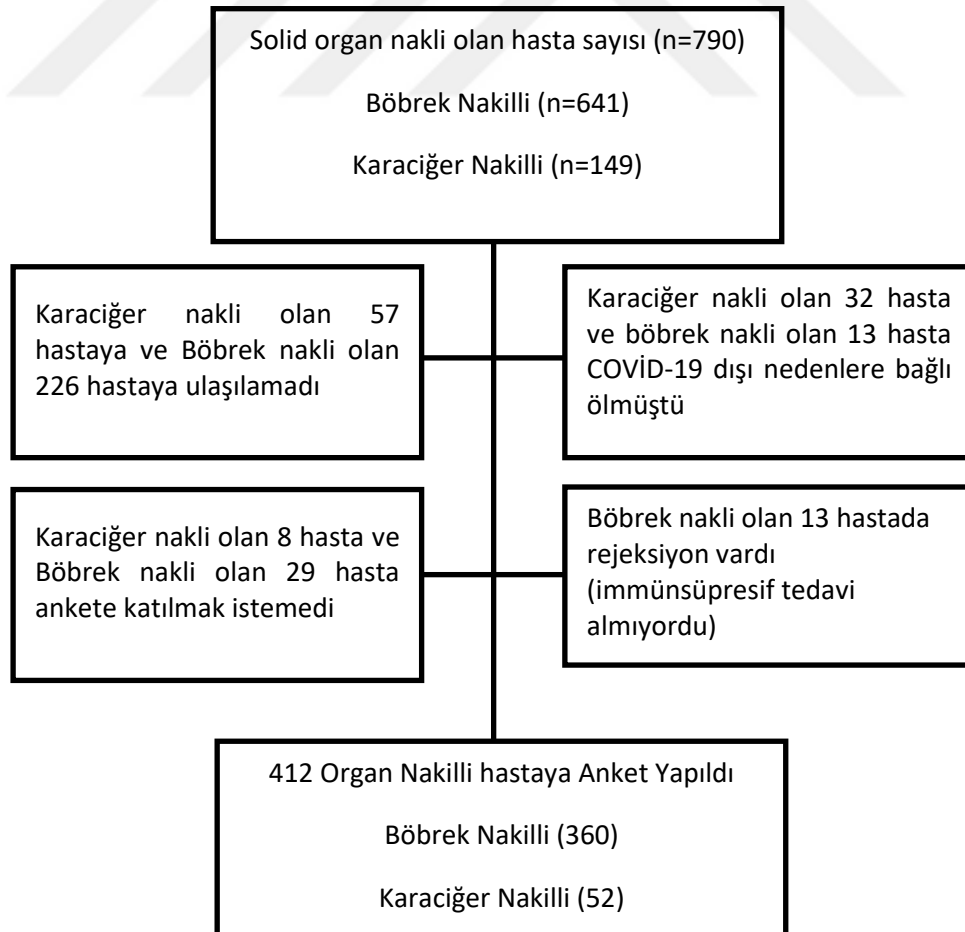
beklentisi nedeniyle regresyon analizi yapılmadı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2017 ile 01.03.2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde 903 hastanın solid organ nakli (böbrek ve karaciğer) olduğu saptandı. 113 hasta, yaşının 18 den küçük olması nedeni çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 790 hastanın 641'i (%81,1) böbrek nakilli 149 (%18,9) hasta ise karaciğer nakilliydi. Karaciğer nakilli olan 57 hastaya telefon ile ulaşılamazken, 8 hasta çalışmaya katılmak istemedi. Böbrek nakilli olan ise 226 hastaya ulaşılmazken, 29 hasta çalışmaya katılmak istemedi. Karaciğer nakilli 32 hasta, böbrek nakilli olan 13 hasta COVID-19 dışı nedenlere bağlı ölmüştü. Böbrek nakli olan 13 hasta ise böbrek rejeksiyonu olması nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi. Telefon ile yapılan ankete 412 hasta dahil edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Solid organ nakilli hastaların çalışmaya dahil edilme akış şeması



Telefon ile ankete katılan solid organ nakilli 412 hastanın 296'sı (%71,8) erkek, 116'sı (%28,2) kadın olduğu saptandı. Solid organ nakilli hastaların 305'i (%74) evli, 107'si (%26) bekarı. Hastaların 15'i (%3,6) okuryazar değil, 163'ü (%39,6) ilkokul, 62'si (%15) ortaokul, 98'i (%23,8) lise ve 74'ü (%18) ise üniversite mezunuydu. Hastaların 51'i (%12,4) memur, 12'si (%2,9) esnaf, 50'si (%12,1) işçi, 10'u (%2,4) çiftçi, 289'u (%70,1) ise çalışmadığı saptandı. Çalışmıyor kategorisinde, ev hanımı, emekli, işsiz olanlar yer verildi. Hastaların 189'u (%45,9) Akdeniz, 88'i (%21,4) İç Anadolu, 48'i (%11,7) Ege, 39'u (%9,5) Güneydoğu Anadolu, 35'i (%8,5) Doğu Anadolu, 8'i (%1,9) Marmara, 5'i (%1,2) ise Karadeniz bölgesinde ikametgah etmekte idi. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tüm olguların sosyodemografik özellikleri (n=412)

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	296	71,8
	Kadın	116	28,2
Medeni Durum	Evli	305	74,0
	Bekar	107	26,0
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	15	3,6
	İlkokul	163	39,6
	Ortaokul	62	15,0
	Lise	98	23,8
	Üniversite	74	18,0
Meslek	Çalışmıyor	289	70,1
	Memur	51	12,4
	Esnaf	12	2,9
	İşçi	50	12,1
	Çiftçi	10	2,4
Yaşadığı Bölge	Akdeniz	189	45,9
	İç Anadolu	88	21,4
	Ege	48	11,7
	Güneydoğu Anadolu	39	9,5
	Doğu Anadolu	35	8,5
	Marmara	8	1,9
	Karadeniz	5	1,2

Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri incelendiğinde, en sık görülen kan gurupları A Rh pozitif (%38,8), 0 Rh pozitif (31,3) ve B Rh pozitif (%12,6) olarak tespit edildi. Hastaların 189'u (%45,9) hiç sigara içmemişti, 179'u (%43,4) sigarayı bırakmıştı, 33'ü (%8) aktif sigara içiciyken 11'i (%2,7) pasif içiciydi. Hastaların 175'i (%42,5) influenza, 131'i (%31,8) pnömokok aşısını olduğu tespit edildi. En sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%48,1) ve diabetes mellitus (16,0) olarak tespit edildi (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3. Tüm olguların klinik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Kan Grubu	A Rh pozitif	160	38,8
	A Rh negatif	30	7,3
	B Rh pozitif	52	12,6
	B Rh negatif	5	1,2
	AB Rh pozitif	21	5,1
	AB Rh negatif	1	0,2
	0 Rh pozitif	129	31,3
	0 Rh negatif	14	3,4
Sigara Öyküsü	Pasif maruziyet	11	2,7
	Aktif içici	33	8,0
	Bırakmış	179	43,4
	Hiç içmemiş	189	45,9
İnfluenza Aşısı	Oldu	175	42,5
	Olmadı	267	57,5
Pnömokok Aşısı	Oldu	131	31,8
	Olmadı	281	68,2
Komorbidite	DM	66	16,0
	HT	198	48,1
	KAH	21	5,1
	Kronik akciğer hastalığı	8	1,9

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı

Tüm olguların yaş ortalaması $44,86 \pm 13,05$ (19-73) idi. Organ nakli olduktan sonra geçen süre $24,88 \pm 10,87$ (6,10-45) aydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm olguların yaş ve nakil sonrası geçen süre ortalamaları

	Ortalama±SS	Min.-Max.
Yaş (Yıl)	44,86±13,05	19-73
Nakil olduktan sonra geçen süre (Ay)	24,88±10,87	6,10-45

Çalışmaya dahil edilen hastaların 360'ı (%87,4) böbrek nakilli, 52'si (%12,6) karaciğer nakilli idi. Nakillerin 374'ü (%90,8) canlıdan, 38'i (%9,2) kadavradan yapıldığı saptandı. Böbrek nakillerinin bilinen en sık nedenleri hipertansiyon (54, %15), diabetes mellitus (45, %12,5), glomerülonefrit (50, %13,9) olarak tespit edildi.. Ancak 128 hastanın (%35,6) etyolojisi bilinmiyordu. Karaciğer nakilli hastalarda bilinen en sık nedenler HBV (14, %26,9), alkol (8, %15,4), HCC (4, %7,7) idi. Karaciğer naklinin ise en sık nedeni ise kriptojenikti (24, %46,2). Solid organ nakli alıcılarının 349'u (%84,7) prednisolon, 379'u (%92) TAC, 300'ü (%72,8) MMF, 28'i (%6,8) CsA, 52'si (%2,6) mTORi, 11'i (%2,7) AZA kullanmaktaydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm olguların nakil özellikleri

		Sayı	Yüzde
Solid Organ Nakil Tipi	Böbrek	360	87,4
	Karaciğer	52	12,6
Verici	Canlı	374	90,8
	Kadavra	38	9,2
Böbrek Nakli Etiyolojisi	Hipertansiyon	54	15,0
	Diyabetes Mellitus	45	12,5
	Glomerülonefritler	50	13,9
	Veziko-üretal reflü	20	5,6
	Konjenital	34	9,4
	Vaskülit	6	1,7
	Nefrolitiazis	14	3,9
	Opak nefropatisi	2	0,6
	Diğer	7	1,9
	Bilinmeyen	128	35,6
Karaciğer Nakli Etiyolojisi	Hepatit B	14	26,9
	Toksikoloji	8	15,4
	Kriptojenik	24	46,2
	Hepatit C	1	1,9
	Hepatoselüler kanser	4	7,7
	otoimmün	1	1,9
İdame İmmünsüpresif Tedavi	Prednisolon	349	84,7
	TAC	379	92
	MMF/MPA	300	72,8
	CsA	28	6,8
	mTORİ	52	12,6
	AZA	11	2,7

TAC: Takrolimus, MMF: Mikofenolat mofetil, CsA: Siklosporin, mTORİ: evorilumus, sirolimus, AZA: Azotiyopürin

Çalışmaya dahil edilen hastaların COVID-PCR sonuçları ve diğer anket sorularına verdiği cevaplar Tablo 4.5’de gösterilmektedir. Telefon anketine katılan hastaların 144’üne (%35) COVID-19 PCR testi yapılmıştı. 49 hastanın (%11,9) COVID-19 PCR testi pozitif. COVID-19 PCR testi sonucu pozitif olan hastaların 46’sı böbrek nakilli, 3’ü karaciğer nakilli idi. COVID antikor taraması 15 hastaya (%3,7) yapılmıştı ve 4 hastanın (%1) COVID-19 antikor testi pozitif. Hastaların 47’sinin (%11,4) COVID-19 tanılı biriyle temas öyküsü mevcuttu. Tüm olguların 155’inin (%37,7) yurt içi, 1’inin (%0,1) yurt dışı seyahat öyküsü mevcuttu. Hastaların yakınlarının ise 116’sının (%28,2) yurt içi, 7’sinin (%1,7) yurt dışı seyahat öyküsü mevcuttu. Tüm olguların 99’unun (%24) COVID-19 tanısı olan akrabası olduğu tespit edildi. Tüm olguların 351 ‘inin (%85,2) pandemi döneminde herhangi bir nedenle hastane başvurusu vardı. Solid organ nakli

alıcıların 396'sı (%96,1) COVID-19'dan nasıl korunacağına dair özel bir eğitim almadığı tespit edildi. COVID-19 olmayan hastaların 290'ı (%79,9) nakil merkezinin pandemi öncesi dönemde enfeksiyondan korunmak için verdiği eğitimin etkili olduğu düşünüyordu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm olguların COVID-19 testi sonucu ve diğer anket sorularına verdiği cevaplar

		Sayı	Yüzde
COVID-19 PCR Testi	Pozitif	49	11,9
	Negatif	95	23,1
	Yapılmadı	268	65,0
COVID-19 Antikor Testi	Pozitif	4	1,0
	Negatif	11	2,7
	Yapılmadı	397	96,4
COVID-19 Tanılı Biri İle Temas Öyküsü	Var	47	11,4
	Yok	365	88,6
Akrabalarında COVID-19 Öyküsü	Var	99	24,0
	Yok	313	76,0
Seyahat Öyküsü	Yurt içi	155	37,7
	Yurt dışı	1	0,1
Aynı Evde Yaşayan Başka Birinin Seyahat Öyküsü	Yurt içi	116	28,2
	Yurt dışı	7	1,7
Pandemi Döneminde Sağlık Kurumuna Başvuru Durumu	Başvuru oldu	351	85,2
	Başvuru olmadı	61	14,8
COVID-19 Salgınından Nasıl Korunmaları Gerektiğine Dair Eğitim Alma Durumu	Eğitim aldı	16	3,9
	Eğitim almadı	396	96,1
COVID-19 geçirmeyen hastaların, COVID-19 geçirmemelerinde bugüne kadar nakil merkezinden almış oldukları bilgilerin (enfeksiyondan korunma amaçlı) etkili olduğunu düşünme durumları	Evet	290	79,9
	Hayır	73	20,1

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19'a karşı koruyucu ekipman kullanımı değerlendirildiğinde; hastaların 410'u (%99,5) cerrahi maske, 2'si (%0,5) ise bez maske kullanıyordu. 2 (%0,5) hasta ise cerrahi maske hem N95 kullanmaktaydı. Hastaların 18'i (%4,4) eldiven, 16'sı (%3,9) gözlük/siperlik kullanmaktaydı. Hastaların 168'si (%40,8) pandemi döneminde COVID-19 olma endişe ve korkusu yaşamaktaydı. (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Solid organ nakli alıcılarının koruyucu ekipman kullanımı ve kaygı durumu

		Sayı	Yüzde
Cerrahi Maske Kullanımı	Evet	410	99,5
	Hayır	2	0,5
N95 maske kullanımı	Evet	2	0,5
	Hayır	410	99,5
Eldiven Kullanımı	Evet	18	4,4
	Hayır	394	95,6
Gözlük/siperlik kullanımı	Evet	16	3,9
	Hayır	396	96,1
Pandemi döneminde kaygı ve korku yaşama durumu	Evet	168	40,8
	Hayır	244	59,2

Çalışmamıza dahil edilen solid organ nakli alıcılarının 49'u Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının görülmesini takiben ilk 6 ayda PCR sonucu pozitif saptanarak COVID-19 tanısı aldı. Bu hastaların 45'inin (%91,8) COVID-19 semptomu vardı, 4 hastanın semptomu yoktu, temaslı taramasında alınan PCR sonucu pozitif saptanmıştı. En sık görülen semptom kas, eklem ağrısıydı. 27 hastanın (%55,1) kas/eklem ağrısı, 18'inin (%36,7) ateş, 14'ünün (%28,6) iştahsızlık, 14'ünün (%28,6) öksürük, 12'sinin (%24,5) nefes darlığı, 7'sinin (%14,3) ishal, 7'sinin (%14,3) bulantı/kusma, 7'sinin (%14,3) baş ağrısı, 6'sının boğaz ağrısı (%12,2) yakınması olduğu saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. COVID-19 tanısı alan hastaların tanı anı semptomları

Semptom	n (%)
Herhangi bir semptom varlığı	45 (91,8)
Kas/eklem ağrısı	27 (55,1)
Ateş	18 (36,7)
iştahsızlık	14 (28,6)
Öksürük	14 (28,6)
Nefes Darlığı	12 (24,5)
İshal	7 (14,3)
Bulantı/kusma	7 (14,3)
Baş ağrısı	7 (14,3)
Boğaz ağrısı	6 (12,2)

Çalışmaya dahil edilen solid organ nakli alıcıları arasında COVID-19 tanısı alan hastaların 18'inin (%36,7) hastaneye yattığı, 31'inin (%63,3) ayaktan tedavi aldığı saptandı. Ortalama hastanede yatış süresi $9\pm 4,85$ (3-20) gündü. Hastanede yatan hastaların 17'si (%94,4) taburcu olurken, 1 (%5,6) hasta ölmüştü. Hastane yatışı olmayan hastaların hepsi hayatta idi. COVID-19 hastalığına yakalanan toplam 49 hastanın 1'i (%2) ölmüştü. Solid organ nakli alıcılarının 21'inde (%42,9) immünsüpresif tedavide herhangi bir değişiklik yapılmamış olup; 24 hastada (%49) MMF kesildi, 2'sinde MMF kesildi ve prednisolon dozu arttırıldı, 1 hastada (%2) MMF dozu azaltıldı, 1 hastada (%2) AZA tedavisi kesilmişti. Hastaların 21'ine (%42,9) HCQ + azitromisin, 3'üne (%6,1) HCQ + favipravir, 12'sine (%24,5) favipravir COVID-19'a karşı tedavide verilmiş olup, hastaların 13'ü (%26,5) tedaviyi reddetmişti. Ölen 1 hastaya favipravir tedavisi verilmişti. HCQ + favipravir tedavisi alan grupta hastalar öncelikli olarak plaquanil almış ancak klinik yanıt olmaması nedeniyle favipravir verilmişti. Tedaviyi en sık reddetme nedeni verilen ilaçların nakil olunan organa zarar verebileceği endişesiydi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. COVID-19 tanılı solid organ nakli alıcılarının klinik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Hastaneye Yatış Durumu	Evet	18	36,7
	Hayır	31	63,3
İmmünsüpresif Tedavi Durumu	MMF/MPA kesildi	24	49,0
	MMF/MPA kesildi ve prednisolon dozu artırıldı	2	4,1
	MMF/MPA doz azaltıldı	1	2,0
	AZA kesildi	1	2,0
	Değişiklik yapılmadı	21	42,9
COVID-19 Tedavisi	HCQ+Azitromisin	21	42,9
	HCQ+Favipravir	3	6,1
	Favipravir	12	24,5
	Tedaviyi reddetti	13	26,5
Hastanede yatan COVID-19 olgularında son durum	Taburcu	17	94,4
	Ölüm	1	5,6

MMF: Mikofenolat mofetil, MPA: AZA: Azotiyopürin

COVID-19 tanısı alan hastaların ortalama hastanede yatış süresi $9\pm 4,85$ (3-20) olarak saptandı (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. COVID-19 tanılı hastanede yatış süresi

	Ortalama±SS	Min.-Max.
Hastane Yatış Süresi (gün)	9±4,85	3-20

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 tanısının sosyodemografik özellikleri ile ilişkisi Tablo 4.9.1 de sunulmuştur. COVID-19 tanısı almış olan ve almamış olan hastaların COVID-19 tanısı olan biri ile temas öyküleri ve yaşadığı bölge arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.005$). COVID-19 tanılı biri ile temas öyküsü, COVID-19 tanısı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadı. İç Anadolu Bölgesinde yaşıyor olmak COVID-19 tanısı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, izin hakkı kullanımı, sigara kullanımı, kendisi ve aynı evde yaşayan yakınının seyahat öyküsü arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. COVID-19 tanısının sosyodemografik özellikleri ile ilişkisi

	COVID-19 Tanısı var (n=49)	COVID-19 Tanısı yok (n=363)	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	32	264	0,278
Kadın	17	99	
Medeni Durum			
Evli	36	269	0,924
Bekar	13	94	
Eğitim Durumu			
İlkokul ve altı	26	152	0,285
Lise	17	143	
Üniversite	6	74	
Meslek			
Çalışıyor	13	110	0,588
Çalışmıyor	36	253	
Yaşadığı bölge			
İç anadolu Bölgesi	17	71	0,008*
Kıyı bölgeler(Karadeniz, Akdeniz, Ege, Marmara)	20	230	
Doğu/Güneydoğu Anadolu Bölgesi	12	62	
İzin hakkını kullanım durumu			
Kullandı	6	40	0,551
Kullanamadı	7	70	
Sigara öyküsü			
Var	26	174	0,500
Yok	23	189	
COVID-19 biri ile temas öyküsü			
Var	32	15	0,000*
Yok	17	347	
Seyahat öyküsü			
Var	19	137	0,889
Yok	30	226	
Seyahat öyküsü(aynı evde yaşayan diğer kişiler)			
Var	16	107	0,648
Yok	33	256	

*: P<0.05

Tablo 4.12’de COVID-19 tanısının diğer parametrelerle olan ilişkisi gösterilmiştir. İnfluenza, pnömokok aşılama durumu, farklı immünsüpresan tedavi kullanımı, koruyucu ekipman kullanımı, komorbidite ve COVID-19’u önlemek için eğitim alma durumu ve COVID-19 tanısı arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12). COVID-19 tanısı alan 49 hastanın 25’ inde herhangi bir komorbidite vardı. En sık eşlik eden komorbidite durum hipertansiyondur. 23 hastanın hipertansiyon tanısı vardı. COVID-19 tanılı hastaların hiçbirinde eşlik eden kronik akciğer hastalığı yoktu. Kardiyovasküler hastalık 2 hastada mevcuttu.

Tablo 4.12. COVID-19 tanısının diğer parametrele ile ilişkisi

Değişkenler	COVID-19 Pozitif (n=49)	COVID-19 Negatif (n=363)	P değeri
İnfluenza Aşı Öyküsü			
Var	20	155	0,802
Yok	29	208	
Pnömonokok Aşı Öyküsü			
Var	15	116	0,850
Yok	34	247	
Prednisolon kullanımı			
Var	44	305	0,292
Yok	5	58	
TAC kullanımı			
Var	43	336	0,259 ^F
Yok	6	27	
CsA kullanımı			
Var	5	23	0,358 ^F
Yok	44	340	
MMF kullanımı			
Var	39	261	0,256
Yok	10	102	
mTORİ kullanımı			
Var	4	48	0,317
Yok	45	315	
AZA kullanımı			
Var	1	10	1,000
Yok	48	353	
Komorbidite durumu			
Var			0,695
Yok	25 24	196 167	
Hipertansiyon			
Var	23	175	0,867
Yok	26	188	
Diyabetes Mellitus			
Var	6	60	0,443
Yok	43	303	
Kronik akciğer hastalığı			
Var	0	8	0,604 ^F
Yok	49	355	
Kardiyovasküler hastalık			
Var	2	19	1,000
Yok	47	344	
KKE kullanımı			
Var	49	361	1,000
Yok	0	2	
COVID-19 salgınından nasıl korunacağına dair eğitim alma durumu			
Eğitim aldı	3	13	0,420
Eğitim almadı	46	350	

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır. TAC: Takrolimus, MMF: Mikofenolat mofetil, CsA: Siklosporin, mTORİ: evorilumus, sirolimus, AZA: Azotiyopürin, KKE: Kişisel koruyucu ekipman

Solid organ nakli hastalarının COVID-19 tanısı olup olmaması değişken alınarak yaş ve nakil sonrası geçen süre ortalamaları arasındaki farkı göstermek için yapılan non-parametrik Mann Whitney-U Testi sonucunda anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Solid organ nakli hastalarında yaş ve nakil sonrası geçen süre ortalamalarında COVID-19 olup olmama değişkenine göre U testi tablosu

Boyut	COVID-19 tanısı	N	ortalama	SS	S.O	U	P
Yaş Ortalaması	Var	49	44	14	201,3	8638,500	0,744
	Yok	363	45	13	207,2		
Nakil sonrası geçen süre	Var	49	22.26	10.62	178,0	7500,500	0,075
	Yok	363	25.23	10.87	210,3		

COVID-19 olan solid organ alıcılarında hastaneye yatışı olan ve olmayan grupların cinsiyet, semptomlar, komorbid hastalık öyküleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baş ağrısı olan hastalarda hastane yatış daha düşüktü. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Her iki grup arasında cinsiyet ve semptom sonuçlarının istatistiği

		Hastane Yatış Var	Hastane Yatış yok	P
Cinsiyet	Erkek	11	21	0,638
	Kadın	7	10	
Komorbidite	Var	12	13	0,095
	Yok	6	18	
Ateş	Var	9	9	0,142
	Yok	9	22	
Kas/Eklemler Ağrısı	Var	11	16	0,519
	Yok	7	15	
Tat Koku Kaybı	Var	6	11	0,879
	Yok	12	20	
Öksürük	Var	6	8	0,574
	Yok	12	23	
Nefes Darlığı	Var	6	6	0,316 ^F
	Yok	12	25	
İshal	Var	3	4	0,697 ^F
	Yok	15	27	
Bulantı/Kusma	Var	4	3	0,398
	Yok	14	28	
İştahsızlık	Var	4	10	0,453
	Yok	14	21	
Baş ağrısı	Var	0	7	0,038 ^F
	Yok	18	24	
Boğaz Ağrısı	Var	4	2	0,175
	Yok	14	29	

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır).

COVID-19 olan solid organ alıcılarında hastaneye yatışı olan ve olmayan grupların idame tedavide kullanmış oldukları ilaçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Her iki grup arasında kullanılan immünsüpresif tedavinin karşılaştırılması

		Hastane yatışı var	Hastane yatışı yok	P
Prednisolon	Kullanıyor	15	29	0,342 ^F
	Kullanmıyor	3	2	
TAC	Kullanıyor	15	29	0,342 ^F
	Kullanmıyor	3	2	
MMF/MPA	Kullanıyor	15	24	0,726 ^F
	kullanmıyor	3	7	
Siklosporin	Kullanıyor	3	2	0,342 ^F
	Kullanmıyor	15	29	
mTORİ	Kullanıyor	2	2	0,618 ^F
	Kullanmıyor	16	29	
AZA	Kullanıyor	0	1	1,000
	Kullanmıyor	18	30	

F: Fisher's Exact Test (Ki Kare analizinin beklenen değer varsayımı sağlanmadığında kullanılmıştır.)
TAC: Takrolimus, MMF: Mikofenolat mofetil, CsA: Siklosporin, mTORİ: evorilumus, sirolimus,
AZA: Azotiyopürin

Hastaneye yatışı olan hastaların yaş ortalaması 46,72, yatışı olmayan grubun yaş ortalaması 42,96 olup, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında VKİ (vücut kitle indeksi) açısından da anlamlı fark saptanmadı. (tablo 4.16).

Tablo 4.16: Hastane yatışı olan ve olmayan gruplarının yaş ortalamasına ilişkin bağımsız 2 grup t testi tablosu

Ölçüm	Hastane Yatış durumu	N	Ortalama	Standart sapma	Serbeslik Derecesi	t	P
Yaş	Yatış var	18	46,72	14,01	47	0,905	0,370
	Yatış yok	31	42,96	13,99	35,623		
VKİ	Yatış var	15	24,86	4,58	42	0,066	0,480
	Yatış yok	29	24,77	3,97	25,10		

5. TARTIŞMA

2019 yılının sonlarında ortaya çıkan SARS-CoV-2 tüm dünyada milyonlarca kişinin ölümüne neden olmuştur. Aynı zamanda ülkelerin sağlık stratejileri ve ekonomi alt yapılarına da meydan okumaktadır. Solid organ nakli alıcılarının immünsüprese olmaları, sık hastane başvurusu yapmaları, sağlık sistemiyle sık temas etmeleri ayrıca eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle genel popülasyona göre artmış COVID-19 riski olduğu düşünülmüştür. Bu durum solid organ nakli alıcılarında ciddi endişelere neden olmuştur. Bu hasta grubunda COVID-19 dışı enfeksiyon sıklığı çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu faktörlerden başlıcaları nakil yapılan organın tipi, nakilden sonra geçen süre, immünsüpresyon tipi, rejeksiyon açısından verilen ek medikasyonlar ve özellikle ilk bir ayda etkin bir faktör olan cerrahi ve teknik komplikasyonlardır (120). Organ naklini takiben geçen ilk bir ay, altı ay ve altı ay sonrası geç dönemler enfeksiyöz ajanın tipinin belirlenmesinde önemlidir. Nakilden sonraki altı ay yani geç dönemde çoğu nakil alıcısı genel popülasyonla benzer enfeksiyonlara maruz kalmaktadır. Ancak akut /kronik rejeksiyona bağlı ek immünsüpresan kullanımı veya HIV, HCV, HBV gibi kronik enfeksiyonlar varlığında genel popülasyondan farklı olarak fırsatçı enfeksiyonlar görülebilmektedir (121).

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 enfeksiyonuna dair ilk veriler Çin'nin Wuhan kentinden geldi. 10 renal organ nakilli hastada COVID-19 enfeksiyon deneyiminin sunulduğu bu raporda sadece 1 hasta akut rejeksiyon ve solunum yetmezliği nedeniyle ölmüştü ve rapor transplant alıcılarının pnömoniyi normal popülasyona göre daha ağır geçirdiklerini bildirmekteydi (122). Elias Michelle ve arkadaşlarının yaptığı pandemi sürecinde 1216 böbrek nakilli hastanın prospektif olarak takip edildiği daha ayrıntılı bir çalışmada ise hastaların %5 (66)'i COVID-19 geçirdi. Fransa'da yapılan bu çalışmada genel popülasyonda COVID-19 prevelansı %0,03'tü. Bu çalışmadan elden edilen verilere göre genel popülasyona göre renal nakilli hastalarda COVID-19 sıklığı daha fazlaydı (123). İspanya'da yapılan 111 karaciğer nakilli hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise normal popülasyona göre nakil olan hastalarda kronik immünsüpresyona bağlı olarak COVID-19 olma sıklığının arttığı belirtilmektedir

(124). Bizim çalışmamıza dahil edilen 412 hastanın 360'ı böbrek nakli, 52'si karaciğer nakli olmuştu. Bu hastaların 49'unun (%11,9) Türkiye'de ilk COVID-19 vakası görüldükten sonra ilk altı ay içinde COVID-19 hastalığına yakalandığı saptandı. COVID-19 tanısı alan hastaların 3'ü karaciğer nakli olan, 46'sı böbrek nakli olan hastaydı.

Literatürde COVID-19 tanısı alan böbrek nakli olan hastalarda yaş ortalamaları 55 iken, karaciğer nakli olan hastaların yaş ortalamaları 65'ti. Bizim çalışmamızda COVID-19 tanısı alan solid organ nakli alıcılarının ortalama yaşı 44'tü. Yapılan meta analizlerde nakil alıcılarında genel popülasyondaki verilere benzer şekilde en sık görülen semptom ateş, öksürük ve nefes darlığıydı. Genel popülasyona göre nefes darlığı nakil alıcılarında daha sık görülen bir semptomdu. Tat ve koku kaybı ise nadir olarak rapor edilmişti (123). Bizim çalışmamızda ise kas eklem ağrısı en sık görülen semptomdu. Takiben en sık görülen semptomlar ateş ve iştahsızlıktı. Cinsiyetler arası COVID-19 sıklığı ve hastaneye yatış arasında bizim çalışmamızda anlamlı fark yoktu. Ancak çalışmamızda COVID-19 olan hastaların 49'unun 32 (%65,3)'si erkekti. Vakaların 36'sı evli, eğitim seviyesi üniversite ve üzeri olan hastalar sadece 6 kişiydi. 49 COVID-19 vakasının 36'sı çalışmıyordu; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen farklılık söz konusuydu. Bu durum toplumumuzun hala ataerkil bir toplum olması, erkeklerin iş nedeniyle sosyal ortamlarla daha sık temas etmesinin erkeklerdeki sıklıklığın fazla olmasını açıklarken eğitim süresindeki artışla ekipman kullanımı ve hijyene kurallarına uyum sağlama oranlarının arttığı düşünülmektedir. Bu durum ise eğitim seviyesi yüksek olan bireylerde vaka sayılarının az olmasını desteklemektedir. Çalışmayan nakil alıcılarında sıklığın nedeni ise evi içi bulaş yani anlamlı farklılık söz konusu olan COVID-19'lu vaka ile temas olduğu kanısındayız.

Literatürdeki derlemelere bakıldığında COVID-19 olan nakil alıcılarında sekonder enfeksiyonlara hastane yatışı sırasında sık rastlanmaktadır. Böbrek nakilli olan hastalarda sıklıkla bakteriyel kaynaklı üriner sistem enfeksiyonları görülmektedir (125, 126). Ayrıca yayınlarda CMV en sık rapor edilen viral enfeksiyon olup, influenza da rapor edilmiştir (127). Karaciğer nakil alıcılarında

bir kandidemi vakası da rapor edilmiştir (128). Çalışmamız telefon anketiyle yapıldığı, sadece 18 hastanın hastane yatışı ihtiyacı olduğu ve bu hastalarında sekonder enfeksiyon hakkında bilgisi olmaması nedeniyle elimizde veri bulunmamaktadır. İleri çalışmalarımızda bu hastaların ayrıntılı epikrizlerine ulaşarak ayrıntılı laboratuvar, radyolojik ve klinik verilerine erişim sağlanması hedeflenmektedir.

Solid organ nakli alıcılarında yapılan çok sayıda çalışmada mortaliteyi belirleyen temel faktörler esas ileri yaş olmakla birlikte diabetes mellitus, obezite, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, uzun süreli diyaliz ihtiyacıdır. Lenfopeni, artmış CRP, ferritin, prokalsitonin, IL-6, d-dimer, laktat dehidrogenaz seviyesinin mortalite için prediktör olduğu bildirilmiştir (22, 123, 129-136). Erkeklerde mortalite kadınlara göre daha fazladır (137). A kan grubu olanlarda olmayanlara göre mortalite daha fazladır (138). Afro-Amerikalarda ve Hispaniklerde COVID-19 olma, hastaneye yatma ve mortalite oranı diğer ırklara göre daha fazladır. İmmünsüpresyonun COVID-19 üzerine olan etkisi ise net değildir. Yapılan çalışmalarda immünsüpresyonun hastalığın erken dönemlerinde hastalık şiddetini arttırabileceği, virüsün yayılım süresini uzatabileceği gibi hiperenflamatuvar yanıtı baskılayarak ölümcül organ etkilenmelerini de azaltabileceği düşünülmektedir (105, 122). Türkiye’den yapılan bir çalışmada solid organ nakli olan 40 hastada immünsüpresyonun artmış mortaliteyle ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada siklosporin kullanan hastaların prognozunun daha iyi olduğu bilgisi de paylaşılmıştır (132). 18 ülkenin katıldığı karaciğer nakli olan hastalarda COVID-19 verilerinin paylaşıldığı şimdiye kadar yapılmış en geniş kapsamlı çalışma Webb ve arkadaşlarından gelmiştir. Bu verilere göre hastaların %82’si hastaneye yatırılmış, %28’inin yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Mortalite ise %19’dur. İlginç bir şekilde solid organ nakli olmayanlara göre karaciğer transplant alıcılarında mortalite daha azdır (%27-19). Karaciğer transplant hastaların %43’ünün diabetes mellitus, %42’sinin hipertansiyon, %29’unun obezite, %15’inin kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcuttur. İlerleyen yaş ve başlangıç serum kreatinin seviyesinin yüksek olması da komorbiditeler gibi mortaliteyi etkilemektedir. Ayrıca karaciğer transplant alıcılarının %32’sinde diyaliz gerektirecek akut böbrek yetmezliğide gelişmiştir (139). İspanya, Avrupa ve ABD’den gelen verilerde de karaciğer

transplant alıcılarında % 12-18 gibi benzer düşük mortalite oranları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 52 karaciğer nakilli hastanın 3'ü COVID-19 tanısı aldı hiçbirinde hastaneye yatış ve ölüm olmadı. Ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet, artmış d-dimer, ferritin ve lenfopeni mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (124, 140, 141). Solid organ nakil alıcılarında genel popülasyona kıyasla komorbiditelere daha sık rastlanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise solid organ nakli alıcılarında diğer çalışmalardan farklı olarak COVID-19 riski açısından yaş, cinsiyet ve komorbiditeler kaynaklı bir ilişki tespit edilemedi. Çalışmamızdaki 49 hastanın 25 (%51)'nin eşlik eden en az bir komorbiditesi mevcuttu. En sık eşlik eden komorbid durum ise hipertansiyondu. COVID-19 enfekte olan bireylerin hiçbirinin antihipertansif tedavileri değiştirilmemişti. Hastanede yatan 18 nakil alıcılarının 12 (%66,6)'sinin komorbiditesi mevcuttu.

Yapılan çalışmalarda çalışmanın yapıldığı bazı bölgelerde artmış COVID-19 sıklığına rastlanmıştır. Yüksek göç alan bölgeler, kalabalık aile yapısı, küçük evler, düşük gelir seviyesi ve yetersiz sağlık sistemleri nedeniyle bazı bölgelerde vaka sayıları yoğunluk göstermektedir (123). Çalışmalarda etnik gruplar arasında saptanan azınlık gruplarda özellikle Hispanik ve siyah ırkta görülen COVID-19 sıklığının nedeninin yaşam alan ve koşulları ile ilişkili olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda ise solid organ nakli alıcılarının yaşadığı bölge ve COVID-19 tanılı başka bireyle temas arasında anlamlı bir ilişki söz konusuydu. 49 COVID-19 vakasının 32'sinin (%76,1) COVID-19 tanılı biri ile temas öyküsü vardı. COVID-19 tanısı alan 17 vaka İç Anadolu Bölgesinde yaşamakta idi ve diğer bölgelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. T.C Sağlık Bakanlığı tarafından 14/09/2020 de yayınlanan “COVID-19 haftalık durum raporu 07/09/2020-13/09/2020” de bölgeler bazında 100.000 kişiye düşen COVID-19 hasta sayısı en sık olarak %39,7 ile Orta Anadolu ve %32,1 ile Batı Anadolu olduğu belirtilmiştir (146). Çalışmamızda İç Anadolu Bölgesi'nde yaşayan solid organ nakil alıcılarında COVID-19 sıklığının fazla olması o bölgede COVID-19 prevelansının fazla olması ile uyumludur. Ülkemizde bölgeler arasında insan yoğunluğu, sosyokültürel, ekonomik uğraşlar açısından farklılıklar olması, vaka sayılarının bazı illerimizde yoğunlaşması yaşanan bölgenin ve temasın risk faktörlerini oluşturan başlıca etkenler olduğu kanısındayız. Ayrıca

SARS-CoV-2'nin en önemli bulaş yolları olan damlacık ve temastır. Ancak toplumsal eğitime, izolasyon şartlarının basın yayın yoluyla anlatılmasına rağmen koruyucu ekipman kullanılmaması veya hatalı kullanılması ya da sosyal mesafenin korunmaması, yeterli hijyenin sağlanamaması COVID-19 bulaş riskinde artışa neden olmaktadır. Gerek eğitim seviyelerindeki farklılıklar gerekse akrabalık, komşuluk gibi toplumsal farklılıklarımız temas yoluyla bulaş riskinin artmasına neden olduğu düşünüyoruz. Çalışmamıza katılan COVID-19 geçirmeyen 363 hastanın 290 (%79,9)'ı bugüne kadar nakil merkezinden aldıkları tedavinin COVID-19 geçirmemelerinde etkili olduğunu düşünmektedir.

Solid organ nakil alıcılarında diğer kronik immüsprese olan özel gruplarda olduğu kanıta dayalı olmadan farklı tedavi seçenekleri ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Genel popülasyonda kullanılan tedavilere COVID-19 tedavisinde nakil alıcılarında da tercih edilmektedir. Yayınlarda en sık kullanılan tedavi hidrosiklorokindi. Diğer sık kullanılanlar ise azitromisin ve steroid tedavisiydi. Remdesivir, lopinavir-ritonavir, darunavir-kobisistat, oseltamavir, umifenovir, ribavirin, favipiravir ve gansiklovir dahil olmak üzere çok sayıda antiviral ajan da denenmiştir. IL-6 antagonisti literatürde en sık solid organ nakil alıcılarında bildirilmektedir. Konvelesan plazma değişimi ise nakil alıcı gruplarında nadirdir (142). Bizim çalışmamızda da 21 vakada HCQ ile beraber azitromisin en sık kullanılan tedavi yöntemidir. HCQ+ favipiravir 3 vakada tercih edilmiştir. 12 vaka sadece favipiravir tedavisi kullanmıştır. Çalışmamızda ölen tek vakada favipiravir tedavisi kullanılmıştır. Dünya genelinden gelen verilere benzemekle birlikte bu kadar fazla tedavi çeşitliliğinin olması dünya genelinde ortak bir konsensus olmamasından kaynaklanmaktadır. 13 vaka ise organ kaybına neden olabileceği endişesi ile tedaviyi reddetmiştir. Tedaviyi reddeden grupta da hastalıkta kötüleşme ve hastane yatışı söz konusu değildir. Bu durumun zaten kritik hastalık şiddetinde COVID-19 geçirmemeleri ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Pandemi döneminde henüz gün yüzüne çıkmamış en büyük problem ise kronik immünsüpresyonu olan hastaların hastane kontrollerinde meydana gelen aksamadır. Çalışmamızda değerlendirmeye katılan 412 hastanın 61'i COVID-19 bulaş riski endişesi ve ölüm korkusuyla son 6 ay içinde hastaneye hiç

başvurmamıştı. Bu durum hastalarda gelişen patolojilerin atlanmasına, geç tanınması ve organ kaybı ile sonuçlanmasına neden olabileceği düşüncesindeyiz.

Solid organ nakli olan hastaların immünsüpresör tedavisinin yönetimi henüz net sonuçlara bağlanmamıştır. Renal nakilli hastalarda hastalık ciddiyetine bağlı olarak tedavinin sürdürülmesi veya kesilmesine karar verilmektedir. Eğer hafif – orta hastalık durumu söz konusuysa medikasyonları devam edilmektedir. Ancak hastalık kritik düzeyde ise antimetabolit tedavilere ara verilmesinin daha iyi prognostik olduğuna dair uzman görüşleri mevcuttur ama ne kadar süre ara verilmesi gerektiği net değildir. Steroid temelli tedavilerin COVID-19 riskini arttığı da rapor edilmiştir (123). Karaciğer nakilli hastalarda ise özellikle 1.000 mg/gün üzerinde mikofenalat kullanan hastalarda hastalık ciddiyetinin artabileceği düşünülmektedir. Mikofenalatın CD8 hücreleri üzerine olan sitostatik etkisi yani lenfopeni derinliği arttıkça enfeksiyonun ciddiyeti artmaktadır (124). bizim çalışmamızda ise 21 hastanın tedavisinde değişiklik yapılmazken 24 hastanın MMF/MPA tedavisi kesilmiş, 1 hastada doz azaltımı yapılmıştı, 2 hastanın ise MMF/MPA tedavisi kesilirken steroid tedavisinin dozu artırılmıştı. 1 hastanın da AZA tedavisi kesilmişti. Çalışma verilerinin toplandığı pandemi periyodunda immünsüpresan tedavilerin kesilmesi, devam kararı veya steroid dozlarının ayarlanması gibi henüz kısıtlı verilerin olduğu zamanda bile kliniğimizin diğer enfeksiyonlardaki klinik tecrübesi başarılı sonuçlar almamızı sağladı.

ABD’den gelen ilk raporda ortalama 21 gün takip edilen 36 renal transplant hastanın %78’sinin hastaneye yatması gerekiyordu. Hastaneye yatan hastaların ise %96’sının görüntülemeleri viral pnömoniyle uyumluydu ve %39’unun mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu (105). ABD’de yapılan diğer çalışmalarda hastaneye yatış oranları %32-100 arasında değişmekteydi (129, 143-145). Fransa’da ulusal kayıt sistemlerinden alınan verilere göre renal transplant olan hastaların %87’sinin hastaneye yatışı gerekirken %36’sının mekanik ventilator ihtiyacı oldu (130). İspanyol Nefroloji Derneği’ne ait verilerde ise COVID-19 tanısı alan 286 böbrek nakli alıcısının % 94’ünde hastaneye yatış gerektiği, % 9’unda mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu yayınlandı (134).

Çalışmamızda ise solid organ nakli alıcılarımızda hastaneye yatış oranı %36,7'di. Hastaneye yatış gereken hastaların tamamı böbrek nakli olan olgulardı. Sadece 1 (%2) hasta yoğun bakıma yatmıştı. Hastanede yatış süresiye 3-20 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 9 gündü. Literatüre bakıldığında merkezimizde solid organ nakli olan COVID-19 tanısı almış hastaların hastaneye yatış oranı oldukça düşüktü. Pandeminin erken dönemlerinde immünsüprese olan bu hasta grubunda COVID-19'un seyri konusunda endişelerimiz olsa da genel durumu iyi olan hastalar ilk ayrıntılı inceleme sonrası filyasyon ekipleri ve birinci basamaktaki hekimlerin günlük telefon vizitleriyle yakın takip edilmiştir. Sağlık sistemelerine ulaşma konusunda sıkıntı olmaması ve pandemi döneminde kurulan pandemi stratejimizin hastaları güvende tutabilmesi nedeniyle yatış oranlarının düşük olduğu kanısındayız.

ABD'den gelen ilk raporda mortalite oranları ise %28'di (105). ABD'de yapılan diğer çalışmalarda ise mortalite oranları % 13-30 arasında değişmekteydi (129, 143-145). İtalya, İspanya, Fransa, Türkiye gibi pandeminin yoğun olarak yaşandığı ülkelerde ise solid organ nakli alıcılarında mortalite oranları raporlara göre % 15-50 arasında değişmekteydi (123, 130-135). Fransa ulusal kayıt sistemine göre ise 30 günlük mortalite %23'tü (130). İspanyol Nefroloji Derneği'ne ait verilerine göre COVID-19 tanısı alan renal nakil olan hastalarda ise mortalitenin % 19 olduğu yayınlandı (134). 386 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında solid organ nakli olan ve olmayan hastalarda yoğun bakıma kabul edildikten sonraki ilk 28 günde mortalite benzer olarak bulunmuştur (%43, %40) (22).

Chaudhry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 38 renal, 9 ekstrarenal transplant olan 47 hasta, 100 nakil dışı kontrolle karşılaştırılmıştır. Nakil grubu ve kontroller arasında mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (136).

Bizim çalışmamızda solid organ nakli alıcılarında mortalite ise %2'di. COVID-19 tanısı alan 49 hastanın 1'i ölmüştü. Ölen hastanın yaşı 54 idi. Eşlik eden hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü vardı. Literatüre göre çalışmamızda mortalite oranı daha düşüktü. Bu durum bizim çalışmamızda COVID-19 tanısı alan hastaların yaş ortalamasının literatüre göre düşük olması ile açıklanabilir. Literatürde yaş ortalaması 55 iken bizim çalışmamızda 44'tü.

Çalışmamızda COVID-19 tanısı alan hastaların hiçbirinin eşlik eden kronik akciğer hastalığı yoktu ve sadece 2 hastanın eşlik eden koroner arter hastalığı vardı. Bu durum da mortalitenin bizim çalışmamızda literatüre daha düşük olmasını açıklayabilir. T.C Sağlık Bakanlığı tarafından 14/09/2020 de yayınlanan “COVID-19 haftalık durum raporu 07/09/2020-13/09/2020” ‘ ye göre Türkiye'deki ilk COVID-19 hastasının görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren toplam 292.165 laboratuvar onaylı COVID-19 hastası bulunmakta olup COVID-19 nedeniyle toplam 7.056 ölüm bildirilmiştir. Genel popülasyonda ölüm hızı %2.42 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki mortalite oranı %2 olup genel popülasyonla benzerdir. Aynı zamanda ülkemizdeki sağlık stratejilerinin farklı olması, hastaların hastaneye kolay erişebilmesi, COVID-19 tanısı olan vakaların yakın takibi ve genel durumda kötüleşme olması halinde erken tanınarak hastaneye yatışının öncelikli grupta sağlanabilmesi, organ nakilli bireylerde ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar ve ilişkili komplikasyonlar hakkında klinik deneyimi yüksek bir merkez olması ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız pandeminin Türkiye'deki erken dönemlerinde yapılmış olup vaka sayılarında sonraki izlem süreleri boyunca artış olmuştur. Türkiye'de COVID-19 süresince tüm tedavilerin yer almaması nedeniyle nakil hastalarında sınırlı çeşitlilikte ilaç kullanılabılmış ve bu ilaçlar hakkında veri toplanabilmiştir. Telefon ile tüm takipli hastalarımıza ulaşılammıştır. Ayrıca hastaların laboratuvar ve radyolojik verilerine ulaşım izni sonrasında alınmıştır ve ileri çalışmalarda bu verilere yer verilecektir.

Solid organ nakil alıcılarında COVID-19 tüm dünyanın merak ettiği ve ilgi duyduğu bir alandır. Kronik immünsüpresyon ile COVID-19 olma ve hastalık ciddiyeti arasındaki ilişki iki ucu keskin bıçak gibidir. İmmünsüpresyonun hastaya, hastalık ciddiyetine göre akılcı kullanımını gerektirmektedir. Fazla immünsüpresyon viral yükün artmasına ve lenfopeninin derinleşmesine, iyileşmenin gecikmesine neden olabilir.

COVID-19 tüm dünyada tıbbın tüm basamaklarını etkileyerek sağlık stratejilerinde değişikliğe neden oldu. Solid organ nakli alıcılarında COVID-19'a dair veriler ivedilikle literatüre sağlandı. Bizde tek merkezli bir çalışma

yapmamıza rağmen oldukça yüksek sayıda solid organ nakli alıcısına sahip olmamız, bu hastalara ulaşabilmemiz ve verilerimizin doğruluğunu telefon anketi ile yapılan her iki vizitte doğrulayabilmemiz nedeniyle literatüre yararlı bilgiler sunduğumuzu düşünüyoruz.



6. SONUÇ

COVID-19 tüm dünyayı ilgilendiren bir halk sağlığı sorunudur. Tüm ülkelerin sağlık stratejilerine meydan okumakla kalmamakta aynı zamanda dünya ekonomisine yön vermektedir. Pandemi döneminde spesifik bir grup olan solid organ nakli alıcıları immünsüpresif olmaları nedeniyle risk altındadır. Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 semptomatolojisi, kliniği, kullanılan immünsüpresif tedavilerin kliniğe etkisi ve hastaneye yatış, mortalite büyük bir merak konusudur.

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 risk faktörleri ve özelliklerini araştırmak amacıyla 412 hastaya ulaşılabildi.

Bizim çalışmamızda;

- Çalışmada COVID-19 tanısı alan hasta sayısı 49 (%11,9)'du.
- Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 pozitifliği istatistikler olarak iç Anadolu bölgesinde yaşayan ve temas öyküsü olanlarda anlamlı derece yüksekti ($p<0.05$).
- Solid organ nakli alıcıları arasında COVID-19 tanısı alan hastaların %36,7'si hastaneye yatarken, %63,3'ü ayaktan tedavi almıştı. Ortalama hastanede yatış süresi $9\pm4,85$ (3-20) gündü.
- COVID-19 olan solid organ alıcılarında hastaneye yatışı olan ve olmayan grupların cinsiyet, semptomlar, komorbid hastalık öyküleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde baş ağrısı olan hastalarda hastane yatış daha düşüktü. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı
- COVID-19 tanılı solid organ nakli alıcılarında yoğun bakıma yatış %2, mortalite %2'ydi.

Literatürdeki verilerle kıyaslandığında SOT alıcılarında daha düşük hastaneye yatış, daha düşük yoğun bakıma gidiş ve daha düşük mortalite oranları mevcuttu.

7. ÖZET

Amaç: Türkiye’de 11 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 vakasının görülmesini takiben 6 aylık sürede Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nde kayıtlı olan solid organ nakil alıcılarında COVID-19 görülme sıklığı, risk faktörleri, kliniği, prognozu hakkında literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nde 01.01.2017 ile 01.03.2020 tarihleri arasında solid organ nakli (böbrek ve karaciğer) olmuş hastalar dahil edildi. Hastalara Türkiye’de 11 Mart 2020’de ilk COVID-19 vakasının görülmesinden itibaren 3.ayda ve 6. ayda telefon viziti yapılması planlandı. Ek 3’de sunulan anket uygulandı. 18 yaşından büyük ve immünsüpresan tedaviye devam eden hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Telefon anketi ile çalışmaya katılan 412 hastanın 360’ı böbrek, 52’si karaciğer nakilli idi. 144(%35) hastaya semptom olması veya temaslı olması nedeniyle COVID-19 PCR testi yapılmıştı. 49(%11,9) hastanın COVID-19 PCR testi pozitif idi. 49 hastanın 15’ine (%3,7) yapılan COVID-19 antikor testi 4’ü (%1) pozitif idi. 49 hastanın 45’inin (%91,8) COVID-19 semptomu vardı. Hastaların 27’sinde (%55,1) ensık görülen semptom kas, eklem ağrısıydı. Çalışmaya dahil edilen solid organ nakli alıcıları arasında COVID-19 tanısı alan hastaların 18’inin (%36,7) hastaneye yattığı, 31’inin (%63,3) ayaktan tedavi aldığı saptandı. Ortalama hastanede yatış süresi $9 \pm 4,85$ (3-20) gündü. Hastanede yatan hastaların 17’si (%94,4) taburcu olurken, 1 (%5,6) hasta ölmüştü. COVID-19 hastalığına yakalanan toplam 49 hastanın 1’i (%2) ölmüştü. COVID-19 tanısı alan hastalarda almayanlara göre temas öyküsü ve yaşadığı bölge arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0.005$). İç Anadolu bölgesinde yaşayan solid organ nakil alıcılarında COVID-19 sıklığı artmıştı.

Sonuçlar: Çalışmamızda solid organ nakil alıcılarında COVID-19 olanlarda olmayanlara göre temas öyküsü ve yaşadıkları bölge arasında anlamlı farklılık vardı. Literatüre göre organ nakli merkezimizde takipli olan COVID-19 tanılı hastaların hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları daha düşüktü. Genel popülasyona göre solid organ nakil alıcılarında COVID-19 nedenli mortalite benzerdi.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, solid organ transplantasyonu, immünsüpresyon



8. ABSTRACT

Objective: We aimed to contribute to the literature about the incidence, risk factors, clinic and prognosis of COVID-19 in solid organ transplant recipients registered at Akdeniz University Hospital Organ Transplant Center for six months after the appearance of the first COVID-19 case in Turkey on 11 March 2020.

Materials and methods: Patients who had a solid organ transplant (kidney and liver) between 01.01.2017 and 01.03.2020 in Akdeniz University Hospital Organ Transplant Center were included in the study. It was planned to make phone visits to the patients in the 3rd month and 6th month after the first COVID-19 case was seen in Turkey on March 11, 2020. The questionnaire presented in Annex 3 was applied. Patients older than 18 years of age and continuing immunosuppressant therapy were included in the study.

Results: Of the 412 patients who participated in the study by phone questionnaire, 360 had kidney and 52 liver transplant. COVID-19 PCR test was performed in 144 (35%) patients due to symptoms or contact. COVID-19 PCR test of 49 (11.9%) patients were positive. COVID-19 antibody tests performed in 15 (3.7%) of 49 patients were positive for 4 (1%). 45 (91.8%) of 49 patients had COVID-19 symptoms. The most common symptom in 27 (55.1%) of the patients was muscle and joint pain. Among the solid organ transplant recipients included in the study, 18 (36.7%) of the patients diagnosed with COVID-19 were hospitalized, and 31 (63.3%) received outpatient treatment. Average length of hospital stay was 9 ± 4.85 (3-20) days. While 17 (94.4%) of the hospitalized patients were discharged, 1 (5.6%) patient died. 1 (2%) of 49 patients with COVID-19 disease died. There was a significant relationship between history of contact and the region where they lived in patients diagnosed with COVID-19 compared to those who did not ($p < 0.005$). The frequency of COVID-19 increased in solid organ transplant recipients living in the Central Anatolia region.

Conclusion: In our study, there was a significant difference between the history of contact and the region in which they live in solid organ transplant recipients

compared to those who did not have COVID-19. According to the literature, patients diagnosed with COVID-19 who were followed up in our organ transplant center had lower hospitalization, intensive care need and mortality rates. Mortality from COVID-19 was similar in solid organ transplant recipients relative to the general population.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, solid organ transplantation, immunosuppression



9. KAYNAKLAR

1. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003;348(20):1967-76.
3. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):548-51.
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020> (Accessed 14 April 2021).
5. World Health Organization. (2021, April 14). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Retrived April 14, 2021 from <https://covid19.who.int/>
6. 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. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
7. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney international*. 2020;97(6):1083-8.
8. Kahn N. New virus discovered by Chinese scientists investigating pneumonia outbreak. *Wall Street Journal*. 2020.
9. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10.

10. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020:1-14.
11. World Health Organization. (2021, April 14). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Retrived April 14, 2021 from <https://covid19.who.int/>
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
13. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC),(2020). Public Health Library(PHL), ID#:23313. <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23313> (Accessed 14 April 2021)
14. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
15. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181(7):1489-501. e15.
16. 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. *Nature immunology*. 2020;21(11):1336-45.
17. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*. 2020;587(7833):270-4.
18. Brian D, Baric R. Current topics in microbiology and immunology. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;287:1-30.
19. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3140-8.
20. Laing AG, Lorenc A, Del Barrio IDM, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature medicine*. 2020;26(10):1623-35.

21. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
22. Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, Tsujita M, Talwar M, Balaraman V, et al. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3061-71.
23. Sharma P, Chen V, Fung CM, Troost JP, Patel VN, Combs M, et al. COVID-19 outcomes among solid organ transplant recipients: a case-control study. *Transplantation*. 2021;105(1):128-37.
24. Avery RK, Chiang TPY, Marr KA, Brennan DC, Sait AS, Garibaldi BT, et al. Inpatient COVID-19 Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients Compared to Non-Solid Organ Transplant Patients: A Retrospective Cohort. *American Journal of Transplantation*. 2020.
25. Miarons M, Larrosa-García M, García-García S, Los-Arcos I, Moreso F, Berastegui C, et al. COVID-19 in solid organ transplantation: a matched retrospective cohort study and evaluation of immunosuppression management. *Transplantation*. 2021;105(1):138-50.
26. Querido S, Calça R, Weigert A, Francisco D, Adragão T, Pessanha MA, et al. Kinetics of torquetenovirus DNA load in a recent kidney transplant recipient with mild SARS-CoV-2 infection and a failed antibody response. *Transplant Infectious Disease*. 2020:e13524.
27. Xia Z, Liu X, Hu X, Zhong Z, Wang Y, Peng G, et al. Failed antibody response in a renal transplant recipient with SARS-CoV-2 infected. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(5):e13349.
28. Zilla ML, Keetch C, Mitchell G, McBreen J, Shurin MR, Wheeler SE. SARS-CoV-2 serologic immune response in exogenously immunosuppressed patients. *The journal of applied laboratory medicine*. 2021;6(2):486-90.
29. Abbas A, Diamond J, Chehoud C, Chang B, Kotzin J, Young J, et al. The perioperative lung transplant virome: torque teno viruses are elevated in

- donor lungs and show divergent dynamics in primary graft dysfunction. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(5):1313-24.
30. Niess H, Börner N, Muenchhoff M, Khatamzas E, Stangl M, Graf A, et al. Liver transplantation in a patient after COVID-19–Rapid loss of antibodies and prolonged viral RNA shedding. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(4):1629-32.
 31. Hartzell S, Bin S, Benedetti C, Haverly M, Gallon L, Zaza G, et al. Evidence of potent humoral immune activity in COVID-19-infected kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3149-61.
 32. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Wendling MJ, Perrin P, Velay A, Bassand X, et al. In-depth virological assessment of kidney transplant recipients with COVID-19. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3162-72.
 33. Fung M, Chiu CY, DeVoe C, Doernberg SB, Schwartz BS, Langelier C, et al. Clinical outcomes and serologic response in solid organ transplant recipients with COVID-19: A case series from the United States. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3225-33.
 34. Candon S, Guerrot D, Drouot L, Lemoine M, Lebourg L, Hanoy M, et al. T cell and antibody responses to SARS-CoV-2: Experience from a French transplantation and hemodialysis center during the COVID-19 pandemic. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(2):854-63.
 35. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-7.
 36. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-93.
 37. Singla R, Mishra A, Joshi R, Jha S, Sharma AR, Upadhyay S, et al. Human animal interface of SARS-CoV-2 (COVID-19) transmission: a

critical appraisal of scientific evidence. *Veterinary research communications*. 2020;1-12.

38. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
39. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The lancet*. 2020;395(10223):514-23.
40. Meselson M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2063-.
41. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environment international*. 2020;139:105730.
42. Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, Abbas M, Marschall J, Balmelli C, et al. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2020;9(1):1-8.
43. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature medicine*. 2020;26(4):502-5.
44. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4.
45. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):991-3.
46. Deniz M, Tezer H. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020:1-8.
47. Oliveira LVd, Silva CRACd, Lopes LP, Agra IKR. Current evidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: an integrative review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66:130-5.

48. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*. 2020;323(18):1846-8.
49. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of 2019 coronavirus disease—associated severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: should we worry? *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(5):862-4.
50. Adachi S, Koma T, Nomaguchi M, Adachi A. Commentary: origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Frontiers in immunology*. 2020;11:811.
51. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation and characterization of 2019-nCoV-like coronavirus from Malayan pangolins. *BioRxiv*. 2020.
52. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *The Journal of pediatrics*. 2020;223:14-9. e2.
53. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(3):247-50.
54. Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalha F. Novel coronavirus disease (COVID-19) and central nervous system complications: what neurologist need to know. *Acta Neurol Taiwan*. 2020;29(1):24-31.
55. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Translational stroke research*. 2020;11:322-5.
56. Haimei M. Pathogenesis and treatment strategies of COVID-19-related hypercoagulant and thrombotic complications. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2020;26:1076029620944497.
57. Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruett TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clinical transplantation*. 1999;13(3):260-5.

58. Manuel O, Estabrook M, Practice ASoTIDCo. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019;33(9):e13511.
59. Kim MY, Brennan DC, Shah P. General Approach to the Clinical Care of Solid Organ Transplant Recipients with COVID-19 Infection. *Current transplantation reports*. 2020;1-13.
60. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis—A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020;112752.
61. Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):680-2.
62. Green K, Winter A, Dickinson R, Graziadio S, Wolff R, Mallett S, et al. What tests could potentially be used for the screening, diagnosis and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages. *CEBM2020*. 2020;13.
63. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *MedRxiv*. 2020.
64. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):747-56.
65. T.C. Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı”, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf> (erişim 14.04.2021)
66. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34:101623.

67. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
68. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
69. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1.
70. Azzi Y, Bartash R, Scalea J, Loarte-Campos P, Akalin E. Covid-19 and solid organ transplantation: a review article. *Transplantation*. 2021;105(1):37-55.
71. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
72. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(6):1287-94.
73. 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 research*. 2020;30(3):269-71.
74. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*. 2020.
75. Godman B. Combating COVID-19: Lessons learnt particularly among developing countries and the implications. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2020:103-S 8.
76. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.

77. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, Durrieu G, Sommet A, Chouchana L, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021.
78. Barkas F, Styli C-P, Bechlioulis A, Milionis H, Liberopoulos E. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in covid-19: A case report and literature review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2021;8(2):18.
79. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020;396(10259):1345-52.
80. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):795-807.
81. Stebbing J, Nievas GS, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Science advances*. 2021;7(1):eabe4724.
82. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral research*. 2013;100(2):446-54.
83. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir—a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *Journal of virus eradication*. 2020;6(2):45-51.
84. 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;6(10):1192-8.
85. Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FF, Abd El Ghafar MS, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of Virology*. 2021;166(3):949-54.

86. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):732-9.
87. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):517-25.
88. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041-52.
89. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(1):105949.
90. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
91. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, van't Hooft J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nature communications*. 2021;12(1):1-13.
92. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10225):683.
93. Normand S-LT. The RECOVERY platform. *Mass Medical Soc*; 2020.
94. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed March 18, 2021).
95. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

96. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(8):e474-e84.
97. Pereira MR, Aversa MM, Farr MA, Miko BA, Aaron JG, Mohan S, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a matched cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3198-205.
98. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.
99. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e393-e400.
100. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al., editors. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clinic Proceedings*; 2020: Elsevier.
101. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *MedRxiv*. 2020.
102. US Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> (accessed April 14, 2021).
103. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2020.
104. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1800-8.

105. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2475-7.
106. T.C. Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı”, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf> (erişim 17.04.2021)
107. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-43.
108. Butler CC, Dorward J, Yu L-M, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10279):1063-74.
109. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European heart journal*. 2020;41(32):3038-44.
110. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(18):2080-9.
111. Middleton EA, He X-Y, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;136(10):1169-79.
112. T.C. Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ”, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf> (erişim 14.04.2021)113. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for

- managing symptoms, say doctors and scientists. British Medical Journal Publishing Group; 2020.
114. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(9):1259. e5-. e7.
 115. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS medicine*. 2020;17(9):e1003308.
 116. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respiratory medicine*. 2021;176:106236.
 117. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(2):148-57.
 118. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*. 2021.
 119. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Rössli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PloS one*. 2021;16(2):e0246825.
 120. Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(1):86-124.
 121. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(24):1741-51.
 122. Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *European urology*. 2020;77(6):748-54.

123. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: disease incidence and clinical outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(10):2413-23.
124. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *Journal of hepatology*. 2021;74(1):148-55.
125. Aversa M, Benvenuto L, Anderson M, Shah L, Robbins H, Pereira M, et al. COVID-19 in lung transplant recipients: A single center case series from New York City. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3072-80.
126. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney international*. 2020;97(6):1076-82.
127. Song S-H, Chen T-L, Deng L-P, Zhang Y-X, Mo P-Z, Gao S-C, et al. Clinical characteristics of four cancer patients with SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):1-8.
128. Huang JF, Zheng KI, George J, Gao HN, Wei RN, Yan HD, et al. Fatal outcome in a liver transplant recipient with COVID-19. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1907-10.
129. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1819-25.
130. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to Covid-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney international*. 2020;98(6):1549-58.
131. Crespo M, Mazuecos A, Rodrigo E, Gavela E, Villanego F, Sánchez-Alvarez E, et al. Respiratory and gastrointestinal COVID-19 phenotypes in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2020;104(11):2225-33.

132. Demir E, Uyar M, Parmaksiz E, Sinangil A, Yelken B, Dirim AB, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience in Istanbul. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(5):e13371.
133. Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas FJ, Vila-Santandreu A, et al. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: A multicentric cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3030-41.
134. Sánchez-Álvarez JE, Fontán MP, Martín CJ, Pelicano MB, Reina CJC, Prieto ÁMS, et al. Status of SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrología (English Edition)*. 2020;40(3):272-8.
135. Benotmane I, Perrin P, Vargas GG, Bassand X, Keller N, Lavaux T, et al. Biomarkers of cytokine release syndrome predict disease severity and mortality from COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2021;105(1):158-69.
136. Chaudhry ZS, Williams JD, Vahia A, Fadel R, Parraga Acosta T, Prashar R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(11):3051-60.
137. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
138. Takahashi T, Wong P, Ellingson MK, Lucas C, Klein J, Israelow B, et al. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underlie disease outcomes. *medRxiv*. 2020.
139. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(11):1008-16.

140. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, Donato MF, Invernizzi F, Detry O, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut*. 2020;69(10):1832-40.
141. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, Florman S, Schiano TD, Da BL, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: an initial experience from the US epicenter. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1176-8. e2.
142. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*. 2021.
143. Program CUKT. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1150-6.
144. Husain SA, Dube G, Morris H, Fernandez H, Chang J-H, Paget K, et al. Early outcomes of outpatient management of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;15(8):1174-8.
145. Lubetzky M, Aull MJ, Craig-Schapiro R, Lee JR, Marku-Podvorica J, Salinas T, et al. Kidney allograft recipients, immunosuppression, and coronavirus disease-2019: a report of consecutive cases from a New York City transplant center. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(7):1250-61.
146. T.C. Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 haftalık durum raporu 07/09/2020-13/09/2020. Türkiye. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39033/0/covid-19-haftalik-durum-raporu-37-haftapdf.pdf?_tag1=65F4D8399C803579F38C7716D0E1E179FF510D59 (erişim 14.04.2021)

EK-1: Telefon Anketi:

Gönüllü Kodu: Formun Doldurulduğu Tarih:/...../.....	Doğum Tarihi:/...../..... Cinsiyeti: ☐ 1- K ☐ 2- E İkameti (Şehir): Hastanın Boyu (cm) Kilosu (kg)
Nakil özellikleri Nakil tarihi:/...../..... Etiyoloji: Verici: ☐ 1- Kadavra ☐ 2- Canlı Yakın zamanda rejeksiyon atağı geçirdiniz mi? ☐ 1- Hayır ☐ 2- Evet (Tedavi.....)	Mesleki ve Çevresel Riskler (Birden çok seçebilirsiniz): Meslek: ☐ 0- Bilinen bir risk yok ☐ 1- Asbest (fren balata, yalıtım, gemcilik, inşaat malzemeleri, ak toprak, gök toprak, vb) ☐ 2- Silikozis (maden işçiliği, sıvacılık, mozaik işi, vb) ☐ 3- Kalorifer işçiliği, kömür işçiliği ☐ 4- Kahvehane işletmeciliği ☐ 5- Kimyasal gaz ve toz maruziyeti (nikel-krom-ağır ☐ 6- Radyasyon maruziyeti (zemin veya bodrum kat ev) ☐ 7- Duman-Biomass maruziyeti (iç ortam, odun-kömür-tezek-biyoyakıt) ☐ 8- Diğer.....
Aşı Öyküsü (Birden çok seçebilirsiniz): ☐ İnfluenza, tarih ☐ Pnömonokok, tarih	Tütün Ürünü Maruziyeti (Birden çok seçebilirsiniz): ☐ 0- Hiç kullanmadı ☐ 1- Pasif maruziyet ☐ 2- Tütün ürünü aktif kullanıcı (..... pk /yıl) ☐ 3- Tütün ürünü bırakmış (..... pk /yıl)

Eşlik Eden Hastalıklar (Birden çok seçebilirsiniz): ☐ 0- Yok ☐ 1- Hipertansiyon (Kullanılan ilaçlar/dozları)) Hipertansiyon ilaçlarınız da değişiklik yapıldı mı? ☐ 1 Hayır ☐ 2 Evet ☐ 2- Diyabetes mellitus ☐ 3- Koroner arter hastalığı ☐ 4- Kronik obstruktif akciğer hastalığı ☐ 5- Astım ☐ 6- Kronik Karaciğer Hastalığı ☐ 7- Kalp yetmezliği ☐ 8- Solid organ tümörü (Aktif veya geçmişte) ☐ 9- Hematolojik malignite (Aktif veya geçmişte) ☐ 10- Tüberküloz, sarkoidoz, granülomatöz hast. (Aktif veya geçmişte) ☐ 11- Diğer:	Kullandığı İlaçlar (Birden çok seçebilirsiniz): İmmünsüpresif tedavi protokolü ☐ 1- Prednisolon+TAC+MPA ☐ 2- Prednisolon+TAC+AZA ☐ 3- Prednisolon+CsA+MPA ☐ 4- Prednisolon+TAC+mTORi ☐ 5- Prednisolon+mTORi+MPA ☐ 6- Prednisolon+CsA+mTORi ☐ Diğer: Antiviral profilaksi ☐ Asiklovir ☐ Gansiklovir ☐ Valgansiklovir ☐ Valasiklovir Antifungal Profilaksi: ☐ Flukonazol PCP profilaksisi: ☐ TMP-SMZ Destek Tedavisi: ☐ Demir ☐ Folik asit ☐ B12 vitamini Diğer:
Semptom Sorgusu(Birden çok seçebilirsiniz): ☐ 0- Asemptomatik ☐ 1- Ateş (.....) ☐ 2- Öksürük ☐ 3- Nefes Darlığı ☐ 4- Yorgunluk ☐ 5- Burun Tıkanıklığı ☐ 6- Baş Ağrısı ☐ 7- Gözde ağrı, sulanma, kızarıklık) ☐ 8- Boğaz Ağrısı, yutma zorluğu ☐ 9- İshal ☐ 10- Tat kaybı ☐ 11- Koku Kaybı ☐ 12- Bulantı, kusma ☐ 13- İştahsızlık ☐ 14- Vücutta şişlik (bacak, yüz...) ☐ 15- Kilo artışı ☐ 16- Kaşıntı ☐ 17- Uyku bozukluğu ☐ 18- Diğer	COVID-19 Tanısı Aldınız mı? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet COVID-19 PCR: ☐ 0- Yapılmadı ☐ 1-Negatif ☐ 2- Pozitif Antikor Testi: ☐ 0- Yapılmadı ☐ 1-Negatif ☐ 2-Pozitif Akciğer Tomografisi: ☐ 1-yapılmadı ☐ 2-Yapıldı COVID-19 Temas Öyküsü ☐ 1- Yok ☐ 2- Var Seyahat Öyküsü(Kendisi) ☐ 0-Yok ☐ 1- Yurtiçi ☐ 2-Yurtdışı Seyahat Öyküsü(ev halkından biri) ☐ 0-Yok ☐ 1- Yurtiçi ☐ 2-Yurtdışı Yakınlarınızda COVID-19 hastalığı tanısı ☐ 1- Yok ☐ 2- Var
Sağlık kuruluşuna başvurunuz oldu mu? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet (Tanı/Tedavi) İmmünsüpresif tedavi değişikliğiniz oldu mu? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet (.....)	Sokağa çıkma yasağına uydunuz mu? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet Sosyal mesafe kuralına uydunuz mu? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet

Solunum yolu enfeksiyonu geçirdiniz mi? ☐ 1-Hayır ☐ 2-Evet (Tanı/tedavi.....)	Kişisel koruyucu ekipmana sahip misiniz? ☐ Yok ☐ Cerrahi maske ☐ N95/FFP2 ☐ Eldiven ☐ Gözlük/siperlik
COVID 19 salgını nedeniyle kaygıya ve korkuya neden olan sorunlar yaşadınız mı? ☐ 1-Hiç ☐ 2- Nadiren ☐ 3-Ara sıra ☐ 4-Çoğu kez	Kronik rahatsızlığı ve veya 65 yaş üstü olmak gibi risk grubunda bulunmanız nedeniyle çalışmama hakkınızı kullanabildiniz mi? ☐ 1- Hayır ☐ 2- Evet ☐ 3- Kısmen
COVID-19 salgınında nasıl korunacağınıza dair eğitim aldınız mı? ☐ 1- Hayır ☐ 2- Evet	COVID-19 geçirmediyseniz, bunda bugüne kadar nakil merkezinden almış olduğunuz bilgilerin (enfeksiyondan korunma amaçlı) katkısı olduğunu düşünüyor musunuz? ☐ 1- Hayır ☐ 2- Evet ☐ 3- Kısmen