T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

# COVİD-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALARINDA MORTALİTE VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

**Dr. Emine Şahin**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL -2023**

**T.C.**
**SAĞLIK BAKANLIĞI**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**2. GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# COVİD-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALARINDA MORTALİTE VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

**Dr. Emine Şahin**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Yelda NİKSARLIOĞLU**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL -2023**

# TEŞEKKÜR

Asistanlığımın başından bu yana ve tez süreci boyunca bana daima destek olan, her zaman anlayış ve yardımını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik hayat için bana vizyon kazandıran, beni yüreklendiren hem hocam hem tez danışmanım değerli Sn. Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na,

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevazılığı, disiplini, hasta yaklaşımı ve etik değerlere yaklaşımı ile bize her zaman örnek olan çok kıymetli hocam, klinik şefim Sn. Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya,

Dekanımız, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya

Başhekimimiz, değerli hocam Sn. Prof. Dr. Sedat Altın'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında gerek beraber çalışma imkanı bulduğum gerekse asistan eğitimlerimizde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, klinik şeflerim; Sn. Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Sn. Uzm. Dr. Aysun Ölçmen'e, Sn. Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçağ Koşar'a, Sn. Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Sn. Prof. Dr. Birsen Pınar Yıldız'a, Sn. Prof. Dr. Halit Çınarka'ya, Sn. Doç. Dr. Mustafa Çörtük'e, Sn. Doç. Dr. Elif Tanrıverdi'ye, Sn. Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Sn. Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Sn. Doç. Dr. Seda Tural Önür'e, Sn. Doç. Dr. Cengiz Özdemir'e, Sn. Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Sn. Prof. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Sn. Prof. Dr. Füsun Şahin'e, Sn. Uzm. Dr. Firdevs Atabey'e, Sn. Doç. Dr. Esin Tuncay'a, Sn. Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Sn. Doç. Dr. Gülfidan Aras'a, Sn. Doç. Dr. Fatma Tokgöz Akyıl'a, Sn. Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e, Sn. Doç. Dr. Efsun Gonca Uğur Chousein'e, Sn. Doç. Dr. Demet Turan'a, Sn. Doç. Dr. Didem Görgün Hattatoğlu'na,

Rotasyonlarım sürecinde değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Tüm asistanlık süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, hastanede çalıştığım süre boyunca bana her zaman destek olan çok değerli uzmanlarım, ablalarım Uzm. Dr. Ayşe Yeter'e, Uzm. Dr. Şule Gül'e, Uzm. Dr. Deniz Bilici'ye, Uzm. Dr. Nurdan Kalkan'a, Uzm. Dr. Esin Yentürk'e ve birlikte çalıştığım hastanemizin çok değerli tüm uzman doktorlarına,

Uzmanlık eğitimimin zorlu başlangıç döneminde beraber çalıştığım, bana daima yardımcı ve yol gösterici olan şu an uzmanlık görevinde bulunan sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Ali Çetinkaya'ya, Uzm. Dr. Nagihan Orhan Özer'e ve Uzm. Dr. Ayşe Sinem Durna'ya,

Aynı klinikte birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Nihan Kurt Gürer'e, Dr. Gizem Nur Akbalık'a, Dr. Neval Alagöz'e, Dr. Ramazan Eren'e, Dr. Derya Gündöner'e, Dr. Merdiye Serdaroğlu'na ve 2. kliniğin tüm hemşire ve personeline,

Uzmanlık eğitimine beraber başladığım, birlikte çalışmaktan ve asistanlığın hem keyifli hem de zorlu yolunu paylaşmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Banu Kahriman'a, Dr. Melike Bedir'e, Dr. Erdem Fettahoğlu'na ve Yedikule'nin zorlu çalışma şartlarını bile unutturan, özverili ve çalışkan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni özveriyle yetiştiren canım annem Gülşen Şahin'e, canım babam Yaşar Şahin'e, destek ve motivasyonuyla hep yanımda olan canım kardeşim Mustafa Şahin'e ve anlayış, sabır ve akademik bilgisiyle de beni destekleyen, bana hem kız kardeş hem arkadaş hatta bazen abla olan canım günecim Arife Şahin'e,

Son olarak, olduğum kişi olmamda, göğüs hastalıkları branşını seçmemdeki en önemli kişi, O'nu ve nasihatlerini asla unutmayacağım canım dedem Mustafa Şahin'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Şahin

İstanbul-2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... iii
KISALTMALAR ..... v
TABLOLAR LİSTESİ ..... viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... ix
ÖZET ..... x
ABSTRACT ..... xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI ..... 3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama ..... 3
2.1.2. Epidemiyoloji ..... 5
2.1.3. Etyoloji ..... 6
2.1.4. Patogenez ..... 7
2.1.5. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olan Hastaya Genel Yaklaşım ..... 8
2.1.6. Tanı Yöntemleri ..... 10
2.1.7. Tedavi ..... 17
2.2. COVİD-19 ENFEKSİYONU ..... 18
2.2.1. Tanımlama ..... 18
2.2.2. Epidemiyoloji ..... 19
2.2.3. Etyoloji-Patogenez ..... 19
2.2.4. Klinik Bulgular ..... 20
2.2.5. Laboratuvar ..... 21
2.2.6. Radyoloji ..... 21
2.2.7. Tanı ..... 23
2.2.8. Tedavi ..... 23

2.2.9. Aşılama ..... 26
3. GEREÇ YÖNTEM ..... 27
4. BULGULAR ..... 30
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ..... 30
4.2. TANI SINIFLAMASI ..... 31
4.3. İAH SPESİFİK TANI YÖNTEMİ ..... 32
4.4. HASTALARIN ALDIKLARI İAH TEDAVİLERİ ..... 33
4.5. SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ ..... 34
4.6. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER ..... 34
4.7. LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ ..... 35
4.8. COVİD-19'DA YATIŞ DURUMU VE ALDIKLARI TEDAVİLER ..... 36
4.9. COVİD-19 AŞI DURUMU ..... 39
4.10. MORTALİTE VE İLİŞKİLİ ANALİZLER ..... 39
5. TARTIŞMA ..... 46
6. SONUÇ ..... 56
7. KAYNAKLAR ..... 57

# KISALTMALAR

**6DYT:** 6 dakika yürüme testi

**ACE:** Anjiyotensin converting (dönüştürücü) enzim

**AİP:** Akut interstisyel pnömoni

**ALT:** Alanin aminotransferaz

**ARDS:** Acute respiratory distress syndrome

**AST:** Aspartat aminotransferaz

**ATS:** American Thoracic Society

**BAL:** Bronkoalveolar lavaj

**BDH-İAH:** Bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

**BİP:** Bronşiolitis obliterans interstisyel pnömoni

**BOOP:** Bronşiolitis obliterans organize pnömoni

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**BUN:** Kan üre azotu

**CK:** Kreatin kinaz

**CoV:** Koronavirüsler

**CRP:** C-reaktif protein

**DİP:** Deskuamatif interstisyel pnömoni

**DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

**DM:** Diabetes Mellitus

**DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin

**DPAH:** Diffüz parankimal akciğer hastalıkları

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**EBUS:** Endobronşiyal ultrasonografi

**ERS:** European Respiratory Society

**ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı (rate)

**FEV1:** 1. Saniye zorlu ekspiratuvar volüm

**FOB:** Fiberoptik bronkoskopi

**FVC:** Zorlu vital kapasite

**GİP:** Giant cell interstisyel pnömoni

**GKS:** Glukokortikosteroid

**HCO3:** Bikarbonat

**HCQ/K:** Hidroksiklorokin/Klorokin

**Hct:** Hematokrit

**HFNO:** Yüksek akışlı nazal O2

**Hgb:** Hemoglobin

**HIV:** Human immünyetmezlik virüsü

**HP:** Hipersensitivite pnömonisi

**HT:** Hipertansiyon

**IgG:** İmmünglobulin G

**IL-6:** İnterlökin-6

**IQR:** İnter Quantile Range

**IVIG:** İntravenöz immünglobulin

**İAH:** İnterstisyel akciğer hastalıkları

**İİP:** İdiyopatik interstisyel pnömoniler

**İPF:** İdiyopatik pulmoner fibrozis

**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**KEP:** Kronik eozinofilik pnömoni

**KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**KOP:** Kriptojenik organize pnömoni

**KPET:** Kardiyopulmoner egzersiz testleri

**LAM:** Lenfanjiyoleiyomiyomatozis

**LDH:** Laktat dehidrogenaz

**LİP:** Lenfositik interstisyel pnömoni

**MAS:** Makrofaj aktivasyon sendromu

**MDX:** Mediastinoskopi

**MERS-CoV:** Orta Doğu solunum sendromu Koronavirüsü

**MMF:** Mikofenolat mofetil

**MTX:** Metotreksat

**MV:** İnvaziv mekanik ventilasyon

**NAAT:** Nükleik asit amplifikasyon testi

**Neu:** Nötrofil

**NIMV:** Noninvaziv mekanik ventilasyon

**NLO:** Nötrofil lenfosit oranı

**NSİP:** Nonspesifik interstisyel pnömoni

**$O_2$:** Oksijen

**$pCO_2$:** Parsiyel karbondioksit basıncı

**PCT:** Prokalsitonin

**PLHH:** pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz

**PLT:** Platelet

**$pO_2$:** Parsiyel Oksijen basıncı

**PPF:** Progresif pulmoner fibrozis

**RB-İAH:** Respiratuvar bronşiolitis-interstisyel akciğer hastalığı

**RT-PCR:** Real time reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

**RV:** Rezidüel volüm

**SARS-CoV:** Şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüsü

**SFT:** Solunum fonksiyon testi

**TBB:** Transbronşiyal akciğer biyopsisi

**TBİA:** Transbronşiyal iğne aspirasyonu

**Th1:** T-helper 1

**TLC:** Total akciğer kapasitesi

**TMPRSS:** Transmembran proteaz serin

**UİP:** Usual interstisyel pnömoni

**USG:** Ultrasonografi

**VA:** Alveolar volüm

**VATS:** Video aracılı torakoskopik cerrahi

**VC:** Vital kapasite

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

**YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

# TABLOLAR LİSTESİ

**Tablo 1:** Major İİP'lerin Gruplandırılması. ..... 4
**Tablo 2:** Başvuru Öncesi Semptom Süresine Göre İAH Değerlendirmesi. ..... 8
**Tablo 3:** Anamnez Verilerine Göre Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar. ..... 9
**Tablo 4:** İAH'ta Restriktif Patern SFT Bulguları. ..... 10
**Tablo 5:** YÇBT'de Yaygın Görülen Anormal Parankim Bulguları ile İlişkili Hastalıklar. .. 13
**Tablo 6:** UİP için YÇBT Kriterleri (2022 Rehber). ..... 14
**Tablo 7:** İAH'ta BAL Bulguları ve Tanısal Yaklaşım. ..... 15
**Tablo 8:** Şiddetli Hastalık ile İlişkili Risk Faktörleri. ..... 20
**Tablo 9:** CO-RADS Sınıflaması ..... 22
**Tablo 10:** Hastaların Genel Özelliklerine Göre Dağılımları. ..... 30
**Tablo 11:** Hastaların Tanılara Göre Dağılımı. ..... 31
**Tablo 12:** İAH Tanı Yöntemlerine Göre Dağılım. ..... 33
**Tablo 13:** İAH Tanılarına Yönelik Aldıkları Spesifik Tedaviler. ..... 34
**Tablo 14:** Hastaların COVİD-19 Öncesi Son 1 Yıl İçindeki Solunum Fonksiyon Değerleri. ..... 34
**Tablo 15:** Hastaların COVİD-19 Öncesi Son 1 Yıl İçinde Çekilen Toraks BT Bulguları. ... 35
**Tablo 16:** Hastaların COVİD-19 Sırasındaki Toraks BT CORADS Sınıflaması. ..... 35
**Tablo 17:** Hastaların COVİD-19 Sırasındaki Başvuru Laboratuvar Sonuçları. ..... 36
**Tablo 18:** Hastaların Yatış Durumları ve Süreleri. ..... 37
**Tablo 19:** Hastaların COVİD-19'da Aldıkları İlaç Tedavileri. ..... 37
**Tablo 20:** COVİD-19 Esnasında ve COVİD-19 Başlangıç Tedavisinde Kullandıkları GKS Metilprednizolon Eşdeğer Dozları. ..... 38
**Tablo 21:** Hastaların Solunum Desteği Alma Durumu. ..... 38
**Tablo 22:** COVİD-19 Aşı Bilgileri. ..... 39
**Tablo 23:** Hastaların Bazı Demografik Özellikleri, Hastanede Yatışına İlişkin Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması. ..... 41
**Tablo 24:** Hastaların Komorbiditelerine Göre Mortalite Durumlarının Değerlendirilmesi. . 42
**Tablo 25:** Hastaların Solunum Fonksiyonlarına Göre Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi. ..... 43
**Tablo 26:** Hastaların CORADS Sınıflamasına Göre Mortalite Durumları. ..... 43
**Tablo 27:** Hastaların Mortalite Durumu ile Bazı Kan Değerlerinin Karşılaştırılması. ..... 44
**Tablo 28:** Bazı Değişkenlerle Yapılmış Regresyon Analizleri. ..... 45

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** DPAH ATS/ERS 2002 Sınıflaması ..... 4

**Şekil 2:** ATS/ERS 2013 İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması ..... 5

**Şekil 3:** İPF Patogenezi Evreleri ..... 7

**Şekil 4:** Virüsün Konak Hücredeki Yaşam Döngüsü ve Tedavide Adı Geçen Bazı İlaçların Etki Yerleri ..... 24

**Şekil 5:** Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar ve Özellikleri. ..... 28

**Şekil 6:** Hastaların İAH Sınıflama Dağılımı ..... 32

**Şekil 7:** Sarkoidoz Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı ..... 32

# ÖZET

**Amaç:** İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH); benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı heterojen bir grup hastalıktır. Hastalık grubunun hem etyolojisinde hem de akut alevlenme dönemlerinde etken olabilen COVİD-19 gibi viral enfeksiyonlar, kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamızda COVİD-19 geçiren İAH tanılı hastalarda mortalite ve mortaliteyle ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmamız retrospektif kesitsel olarak dizayn edilmiştir. Hastanemize 1 Mart 2020-30 Nisan 2022 tarihleri arasında başvurmuş, COVİD-19 geçiren İAH tanılı 144 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, primer tanı-tedavileri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, solunum fonksiyon özellikleri ve mortalite durumları incelenmiştir.

**Bulgular:** 144 hastanın yaş ortalaması 56,8±12,6 (30-90) yıl ve 79'u (%54,9) kadın, 65'i (%45,1) erkektir. İAH tanıları içinde 57'si (%39,6) sarkoidoz, 30'u (%20,8) hipersensitivite pnömonisi (HP), 20'si (%13,9) idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), 14'ü (%9,7) bağ doku hastalığı ilişkili İAH (BDH-İAH), 11'i (%7,6) sınıflanmamış tip İAH ve 12'si (%8,3) diğer tanılara sahip hastalardır. Tüm hastaların mortalite oranı %16 iken İPF'lilerde %35, HP'lilerde %30, BDH-İAH'da %14,3 ve sarkoidozlularda %1,8 saptanmıştır. Hastaların 97'sinin (%67,4) eşlik eden komorbiditesi olup bu durum artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (p=0,029). Hipertansiyonu veya kardiyak hastalığı olanlarda mortalite riskinin üç kat arttığı saptanmıştır. Erkek veya 65 yaş üstü hastaların mortalite riski artmıştır (sırasıyla p=0,01, p=0,023). Düşük %FEV1, %FVC, %DLCO ve 6DYT değerleri artmış mortalite riski ile ilişkilidir (sırasıyla p=0,043, p=0,007, p=0,010, p=0,006). Kan parametreleri içinde artmış ferritin, CRP, AST, kreatinin ve LDH değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (Tüm değerler için p<0,05).

**Sonuç:** COVİD-19 geçiren İAH'lılarda mortalite oranı genel popülasyonun üzerinde olup en yüksek mortalite oranına sahip grup İPF'dir. BDH-İAH ve HP'de de yüksek oranlarda mortalite oranı saptanmış sarkoidozdaysa mortalite oranı genel popülasyona çok yakın bulunmuştur. Sarkoidoz hastalarının COVİD-19 mortalitesi

açısından diğer İAH'lılara göre daha düşük riskli olduğu saptanmıştır. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve kronik kardiyak hastalığa sahip olma, düşük akciğer solunum fonksiyonu olması mortalite riskini arttıran durumlardır. Yükselmiş ferritin, CRP, AST, LDH ve kreatinin seviyeleri bu hastalarda mortalite için belirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVİD-19, Hipersensitivite Pnömonisi, İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, İnterstisyel Akciğer Hastalıkları, Mortalite, Sarkoidoz.

# ABSTRACT

**Aim**: Interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of diseases in which similar clinical, radiological and physiological common features are classified together. Viral infections such as COVID-19, which can be a factor in both the etiology and acute exacerbation periods of the disease group, are associated with poor prognosis and mortality. In our study, it was aimed to investigate mortality and risk factors associated with mortality in COVID-19 patients with ILD.

**Materials and Methods:** The design of the current study was retrospective and cross-sectional. The sample of the study consisted of 144 COVID-19 patients with ILD who applied to our hospital between March 1, 2020, and April 30, 2022. Demographic characteristics, primary diagnosis and treatments, laboratory and radiological findings, pulmonary function tests, and mortality status of the patients were recorded.

**Findings**: The mean age of 144 patients was 56.8±12.6 (30-90) years and 79 of the patients (54.9%) were female and 65 of them (45.1%) were male. Among the diagnoses of ILD, there were 57 (39.6%) sarcoidosis, 30(20.8%) hypersensitivity pneumonia (HP), 20 (13.9%) idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), 14 (9.7%) ILD associated with connective tissue disease (CTD-ILD), 11 (7.6%) unclassified type ILD and 12 (8.3%) other diagnoses patients. While the mortality rate of whole patients was 16%, the mortality rate was 35% for the patients with IPF, 30% for the patients with HP, 14.3% for the patients with CTD-ILD, and 1.8% for the patients with sarcoidosis. Ninety-seven of the patients (67.4%) have accompanying comorbidity and this situation was associated with increased mortality (p=0,029). It was found that the risk of mortality in those with hypertension or cardiac disease increased by three times. The mortality risk was increased in male gender or age ≥65 years-old (respectively p=0,010, p=0,023). Low %FEV1, %FVC, %DLCO, and 6MWT values correlated with increased risk of mortality (respectively p=0,043, p=0,007, p=0,010, p=0,006). It was found that blood ferritin, CRP, AST, creatinine, and LDH values correlated with mortality (For all values p<0,05).

**Conclusion**: The mortality rate of COVID-19 patients with ILD was found that above the general population and the group of the patient which has the highest

mortality rate was IPF. While it was found high rates of mortality for the patients with CTD-ILD and HP, the mortality rate of sarcoidosis was found too close to the general population. It can be said that COVID-19 mortality of sarcoidosis was lower risk than other patients with ILD. Advanced age, male gender, hypertension, chronic cardiac disease, and lower pulmonary function tests were factors that increased the rate of mortality. Elevated blood ferritin, CRP, AST, LDH, and creatinine levels may be an indicator of mortality in these patients.

**Key Words**: COVID-19, Hypersensitivity Pneumonia, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Diseases, Mortality, Sarcoidosis.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İAH; benzer klinik, radyolojik ve fizyolojik ortak özelliklerin birlikte sınıflandırıldığı heterojen bir grup hastalıktır. Çoğu zaman multidisipliner yaklaşım gerektiren, tanı, tedavi ve takibi zor olan bu hastalık grubu sıklıkla 3. basamak sağlık kuruluşlarında izlenmektedir. Hastalık grubunun etyolojisinde genetik, çevresel faktörlerin yanı sıra başta virüsler olmak üzere enfeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca interstisyel akciğer hastalıklarında akut alevlenme dönemlerinde etken olabilen viral enfeksiyonlar; hastane yatışına sebep olabileceği ve hastalığın progresyonuna katkı sağlayabileceği için, bu hastalık grubunun tedavi ve izleminde göz önünde bulundurulması ve korunma için gerekli tedbirlerin alınması önemlidir (1,2).

COVİD-19 pandemisi; tüm dünyayı etkisi altına almış, doğrudan ve/veya dolaylı yollardan olumsuz etkilere neden olmuş, 6,6 milyon insanın ölümüyle sonuçlanmış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Pandemi başından itibaren yapılan araştırmalarla tanı, risk faktörleri ve tedavi ile ilgili bilgiler paylaşılmış, hatta uzamış COVİD-19 tanısı ve takibiyle ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. COVİD-19'un en sık akciğer tutulumu yapması ve solunum yetmezliğine neden olması nedeniyle tanımlanan risk faktörleri arasında kronik akciğer hastalıkları önem kazanmıştır. İAH'lar da sıklıkla parankim tutulumuna neden olmaları yanı sıra pulmoner vasküler yatağı da etkileyebildikleri için COVİD-19 enfeksiyonu açısından önemli risk faktörlerinden biri haline gelmiştir (3,4).

İAH tanılı hastalar, pandemi döneminde diğer pek çok kronik hastada olduğu gibi takiplerine düzenli gidememiş hatta hastalıklarına spesifik tedavilere ulaşmada zorluk yaşamışlardır. Daha çok ileri yaştaki bu hasta grubunun diğer komorbiditelerinin yönetiminde de benzer sorunun yaşandığına dair araştırmalar mevcuttur. Bu hastalık grubunun COVİD-19 enfeksiyonu ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalarda hastaların demografik özellikleri, solunum fonksiyonları, hastalığa spesifik aldıkları tedavi, mortalite durumları gibi pek çok özellik araştırılmıştır (5–11). İAH tanılı hastalar, COVİD-19 enfeksiyonunda diğer akciğer fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar gibi mortalite için riskli grubu oluşturur.

İnterstisyel akciğer hastalıklarının genellikle nadiren görülen hastalıklardan olması, tanı ve tedavisindeki zorluklar ve tecrübeli merkezlerce takibinin gerekliliği; bu hasta grubundaki çalışmaları kısıtlamaktadır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin 3. basamak sağlık kuruluşu olması ve hasta başvuru açısından da Türkiye içinde yoğun ve çeşitli hasta popülasyonu barındırması, araştırma için bir avantaj oluşturmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalara bakıldığında İAH'lılarda COVİD-19 enfeksiyonu ile ilgili olgu bazında veya sadece tek bir grup İAH tanılı hastaları içeren yayınlar mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hastalarda mortalite durumu ve mortaliteyle ilişkili risk faktörlerinin araştırılması hedeflenmiştir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

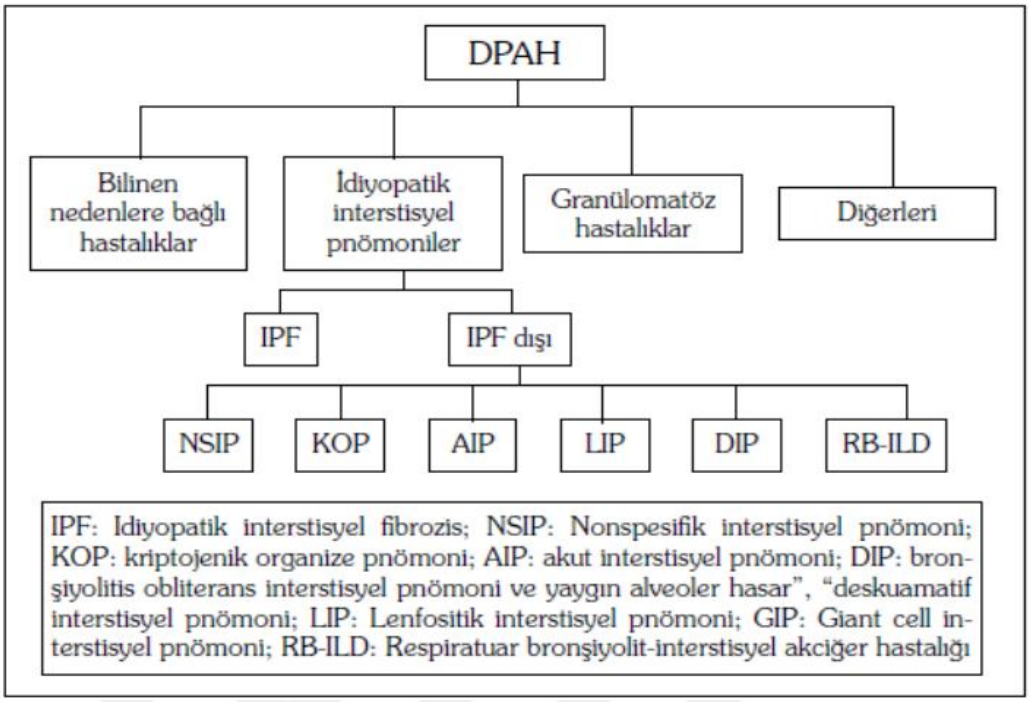
### 2.1.1. Tanım ve Sınıflama

İAH; birbirine benzeyen klinik, radyolojik, patofizyolojik ortak özellikleri içeren, çok fazla farklı tipte histolojik özelliğin bulunduğu, geniş heterojen hastalık grubundan oluşur. İAH'da; akciğer parankimi, bronşiyoller, lenfatik ve vasküler yapılar, alveoller, alveoler septaları içeren pek çok alan etkilenmektedir. Bu sebeple hastalık grubuna "Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları" (DPAH) da denmektedir. Etkilenen pulmoner alanda inflamasyon kimi zaman geçici değişikliklerle sonuçlanırken kimi zaman da fibrozis, bal peteği, traksiyon bronşektazileri gibi kalıcı değişikliklere ilerlemektedir (1,2).

İlk sınıflama Carrington ve Liebow tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Hastalık grubu idiyopatik interstisyel pnömoniler (İİP) olarak tanımlanmıştır. 5 alt gruba ayrılmış olup bunlar: "Usual İnterstisyel Pnömoni" (UİP), "Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni" (DİP), "bronşiyolitis obliterans interstisyel pnömoni ile birlikte yaygın alveoler hasar" (BİP), "giant cell interstisyel pnömoni" (GİP) ve "lenfositik interstisyel pnömoni" (LİP)'dir (12).

Muller, Colby ve Katzenstein tarafından bu sınıflama 1997'de güncellenmiştir. Bu güncellemede; GİP metale bağlı pnömokonyozlara, LİP de lenfoproliferatif hastalıklara ikincil orta çıktıkları nedeniyle sınıflamadan çıkarılmıştır. Sonrasında sınıflamaya bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) (bazı ülkelerde kriptojenik organize pnömoni [KOP] olarak adlandırılır), Respiratuvar bronşiyolit ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (RB-İAH), akut interstisyel pnömoni (AİP) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) eklenmiştir. UİP ve DİP sınıflamada yer almaya devam etmiştir (12).

2002 yılında histopatolojik özelliklerin daha ayrıntılı ortaya konmasıyla Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) tarafından ortak hazırlanan sınıflama yapılmıştır (Şekil 1). Bu sınıflamanın klinik, radyolojik ve patolojik bulgular göz önünde bulundurularak yapılmış olması önemli özelliğidir (12).



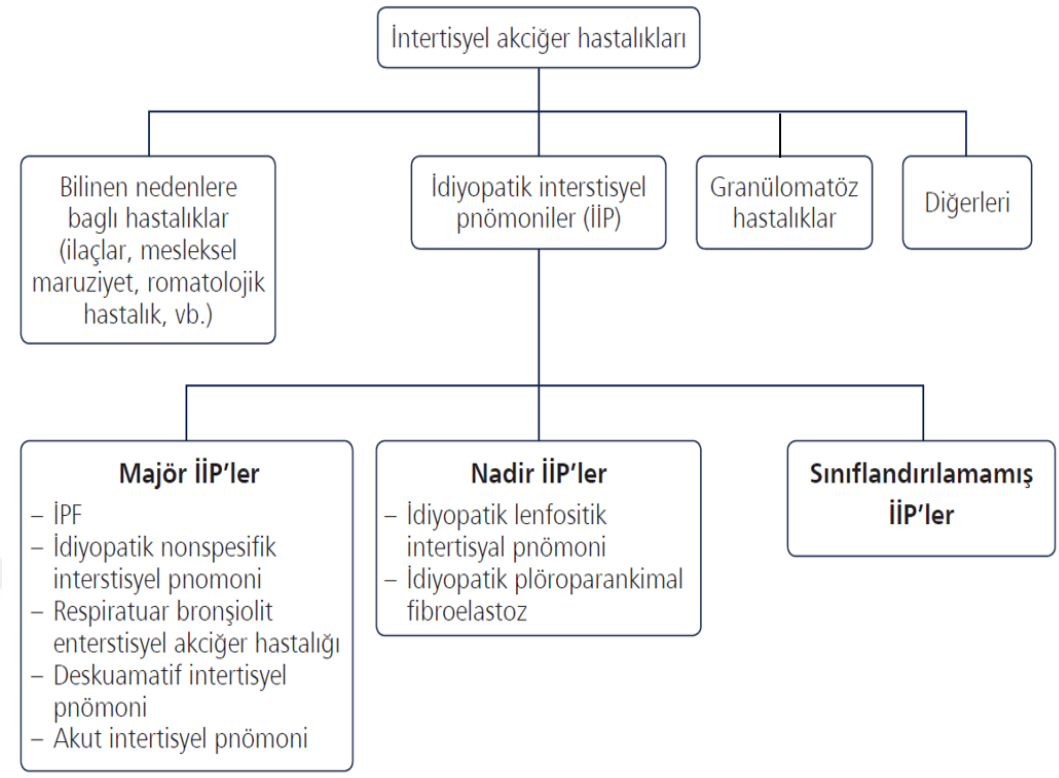

**Şekil 1:** DPAH ATS/ERS 2002 Sınıflaması.

2013 yılında ATS ve ERS, İİP sınıflamasına güncelleme getirmiştir. Bu güncellemede DPAH'ın tanı ve sınıflamasındaki multidisipliner yaklaşımın önemi özellikle vurgulanmıştır. Fakat bu sınıflama yeni bağımsız bir sınıflama olarak değil, 2002'deki sınıflamaya bir güncelleme şeklindedir. Bu güncellemede de İİP'ler kinik-radyolojik-patolojik özellikler göz önünde bulundurularak sınıflanmıştır (Tablo 1). Major, nadir görülen ve sınıflandırılamayan olarak üç gruba ayrılmış ve major İİP'ler de kendi içlerinde üç sınıfta belirtilmiştir (Şekil 2)(13).

**Tablo 1:** Major İİP'lerin Gruplandırılması.

| Histolojik Patern | Klinik-Radyolojik-Patolojik Tanı |
|---|---|
| Usual interstisyel pnömoni | İdiyopatik pulmoner fibrozis/kriptojenik fibrozan alveolit |
| Nonspesifik interstisyel pnömoni | Nonspesifik interstisyel pnömoni |
| Organize pnömoni | Kriptojenik organize pnömoni |
| Diffüz alveolar hasar | Akut interstisyel pnömoni |
| Respiratuvar bronşiyolit | Respiratuvar bronşiyolit- interstisyel akciğer hastalığı |
| Deskuamatif interstisyel pnömoni | Deskuamatif interstisyel pnömoni |
| Lenfositik interstisyel pnömoni | Lenfositik interstisyel pnömoni |

İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni, İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis, NSİP: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni, DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni, RB-İAH: Respiratuvar Bronşiyolit ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı, AİP: Akut İnterstisyel Pnömoni, KOP: Kriptojenik Organize Pnömoni




**Şekil 2:** ATS/ERS 2013 İnterstisyel Akciğer Hastalıkları Sınıflaması.

İİP: İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni, İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

### 2.1.2. Epidemiyoloji

İAH'ların epidemiyolojisine yönelik dünya çapında ve ülkemizde yapılmış az sayıda çalışma vardır ve bunların önemli metodolojik sorunları bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, coğrafi/etnik köken ve sigara içme alışkanlıkları, tanı koymadaki değişkenlik, genetik yapı ve çevresel maruziyetler gibi faktörler hastalık alt gruplarındaki epidemiyolojik farklılıkta önem taşır (14).

İAH'da epidemiyolojik araştırmaların en çok yayınlandığı ülkeler; Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Çek Cumhuriyeti, Finlandiya, Norveç, Türkiye, Yunanistan, Tayland ve Japonya olmuştur (15).

Geniş epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Coultas ve arkadaşlarının Mexico'da yaptığı araştırmada, 1988-90 yılları arasında, hastane başvuruları, histopatolojik raporlar, taburculuk tanıları ve ölüm belgeleri incelenmiş ve toplam insidans yılda erkeklerde 100000'de 32 olarak bulunurken kadınlarda 100000'de 26

olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada genel prevalans erkeklerde 100000'de 81 iken kadınlarda 100000'de 67'dir. Tüm ölümler arasında preklinik veya teşhis edilmemiş İAH'ların tahmini prevalansı %1,8'dir. Bu araştırmada İAH tanısı almış hastaların sadece %7 kadarına biyopsi yapıldığı görülmüştür.(16) 2016 yılında Paris'te yapılan çok çeşitli etnik grubu içeren bir diğer çalışmada ise tahmini prevalans ve insidans sırasıyla yılda 100000'de 98 ve 20 olarak bulunmuştur (17).

Sarkoidoz ve İPF'nin en sık görülen İAH olduğu sayısal olarak gösterilmiştir. Bu hastalık gruplarında insidans ve prevalans çalışmaları yapan pek çok araştırma da mevcuttur.

Ülkemizde 2014 yılında yapılmış 6 bölge, 19 ilden 31 merkezin katıldığı prospektif bir çalışmada İAH tanısı alan 2245 yeni olgu bildirilmiştir. Türkiye'de İAH insidansının 25,8/100,000 olduğu tespit edilmiştir. Olguların dağılımı; nedeni bilinen parankim hastalıkları: 535 (%23,8), granülomatöz hastalıklar: 884(%39,4), idiyopatik interstisyel pnömoni: 532 (%23,7), diğer parankim hastalıkları: 99 (%4,4) şeklindedir (18).

### 2.1.3. Etyoloji

İAH başlığı altına giren çok fazla hastalık bulunmaktadır. Bunlardan bazılarının etyolojisini radyasyona bağlı etkiler, ilaçlar, çevresel ve/veya mesleki etkilenmeler ve infeksiyonlar gibi nedeni bilinen durumlar oluştururken bazılarında kollajen vasküler hastalıklar, sarkoidoz gibi akciğer tutulumu ile seyredebilen sistemik hastalıklar etyolojide yer alır. Bu gibi nedenlerle açıklanamayan grup ise akciğere özel idiyopatik durumlar olarak adlandırılır.

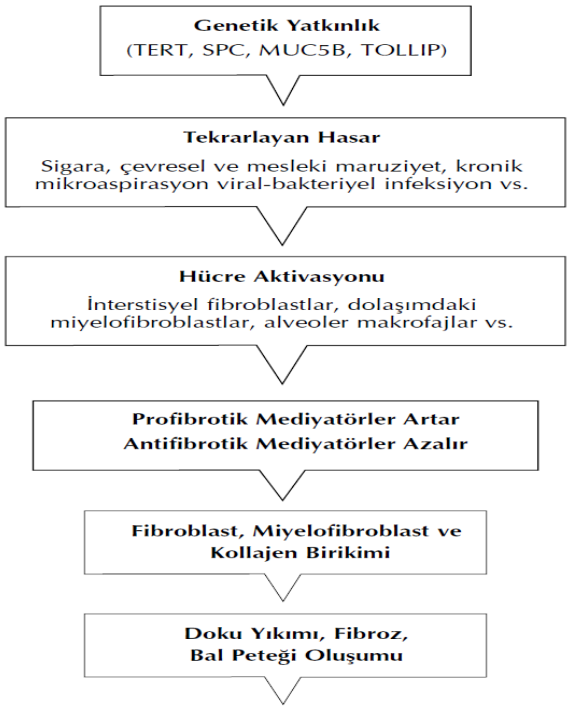
Hastaların ek hastalıkları, sürekli kullandıkları ilaçlar, çevresel ve mesleksel maruziyetleri, ailesel öyküleri ve sigara öyküleri, İAH etyolojisini ve sınıfını belirlemede faydalı olabileceği için ayrıntılı sorgulanmalıdır (19).

Sigara içme öyküsü ayırıcı tanıda çok önemlidir. DİP, RB-İAH, pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) ve İPF daha önce içmiş ya da aktif sigara içicisi olanlarda sık görülürken HP ve sarkoidoz hiç sigara öyküsü olmayanlarda daha sıktır (1).

### 2.1.4. Patogenez

İAH, zemininde çok farklı etyolojik nedenlere bağlı farklı patofizyolojik gelişimler gösterse de benzer klinik-radyolojik-fizyolojik-patolojik görünümlere sahiptir (2). Sarkoidoz, İPF ve HP'nin patogenezinde farklı mekanizmalar söz konusudur.

İPF'de genetik olarak yatkınlığı olan bireyde çeşitli iç ve dış etkenlerin sebep olduğu tekrarlayan mikro yaralanmalar, bazal membran ve alveolde hasar meydana getirir. Hasarlı bazal membrana tutunamayan tip 1 pnömositler, hipertrofik ve hiperplastik epitelyal hücre değişikliği oluşturur. Çeşitli proinflamatuvar sitokinler, kemokinlerin salınımıyla fibroblastlar dahil bölgeye göç eden hücreler aktifleşir. Pek çok profibrinojenik molekülün salınımıyla fibroblastlar artar ve myofibroblastlara dönüşür. Bunun sonucu olarak kollajen sentezi ve ekstrasellüler matrix proteinleri artar. Bu değişim yapım ve yıkım arasındaki dengesizlikle sonuçlanır. Mezenkimal hücreler ve kollajen birikimi ile fibroblastik odaklar meydana gelir. Anormal birikim kapiller yüzeyin ve gaz değişim ünitesinin fonksiyonunu bozarak bal peteği akciğer oluşumuna neden olur (Şekil 3) (20).




**Şekil 3:** İPF Patogenezi Evreleri (21).
TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz, SPC: Sürfaktan Protein C, MUC5B: Müsin 5B Promotor Bölgesi, TOLLIP: Toll-interacting Protein.

Sarkoidozda patogenez henüz tam anlaşılamamıştır. Hastaların doku örneklerinde bazı mikrobiyal ajanların DNA'ları saptanmış ve bu ajanların hastalarda granülom oluşumuna neden olabileceği kabul edilmektedir. Konağın bu ajanlara karşı T-helper 1 (Th1) aracılı immün yanıt mekanizmasıyla antijeni ortadan kaldırmadan ortada histiyosit, epiteloid ve nadiren mononükleer dev hücrelerin bulunduğu etrafını makrofaj, lenfosit ve fibroblastların sardığı granülom içinde hapsederek kronik hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (22).

Hipersensitivite pnömonisi ise duyarlı bireylerde, bir ve/veya daha fazla tetikleyici ajana tekrarlayan maruziyet sonrası meydana gelir. HP'ye neden olduğu gösterilen mikroorganizmalar, hayvan ve mantarlardan kaynaklanan çok çeşitli protein yapıda antijen tanımlanmıştır. Hassas bireylerde antijene maruziyet sonrası immün yanıt hem humoral (antijene özgü immünglobulin G (IgG) antikorları) hem de Th1 hücresel yanıt olarak 2 şekilde de meydana gelmektedir. Bu yanıtlar daha çok granülomatöz iltihap ve lenfosittik inflamasyona yol açarken hastalığın erken dönemlerinde ve fibrozis aşamalarında nötrofilik inflamasyon da rol oynayabilir (23).

### 2.1.5. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Olan Hastaya Genel Yaklaşım

Klinik durum ve akciğer grafisiyle İAH düşünülen bir hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken ayrıntılı bir öykü alınmasıdır.

Öyküde hastanın şikayetlerinin ortaya çıkış şekli ve gelişme hızı önem taşır. Klinik tablo akut (3 haftadan kısa), aralıklı (zaman zaman tekrarlayan) ya da kronik olarak ortaya çıkabilir (1,24)(Tablo 2).

**Tablo 2:** Başvuru Öncesi Semptom Süresine Göre İAH Değerlendirmesi.

| Akut (haftalar, günler) | Subakut (haftalar, aylar) | Kronik (aylar, yıllar) |
|---|---|---|
| Akut interstisyel pnömoni | Sarkoidoz | İdiyopatik pulmoner fibrozis |
| Sarkoidoz | Bazı ilaç ilişkili İAH | Sarkoidoz |
| Akut eozinofilik pnömoni | Alveolar hemoraji sendromları | Pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz |
| Kriptojenik organize pnömoni | Kollajen doku hastalıkları-İAH | Kronik hipersensitivite pnömonisi |
| Hipersensitivite pnömonisi | Kriptojenik organize pnömoni | |
| | Hipersensitivite pnömonisi | |

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı.

Hastanın cinsiyeti, yaşı, aile hikayesi, hastalık geçmişi bazı hastalıkların gelişimi açısından önem taşır. Bağ doku hastalığına sahip olması, eskiden aldığı tedaviler (örneğin; radyoterapi), ilaçlar İAH oluşumuna neden olabilir. Bazı İAH'lar belli yaş gruplarında ve bir cinsiyette ağırlıklı olarak seyredebilmektedir. 20-40 yaş aralığında sarkoidoz, lenfanjiyoleiyomiyomatozis (LAM), BDH-İAH, ailesel İAH (Gaucher's hastalığı, Hermansky-Pudlak Sendromu ve ailesel İPF gibi) ve PLHH sık görülmekteyken İPF 50 yaş üzerinde daha sık görülmektedir. Pnömokonyozlar mesleksel maruziyetin sıklığına bağlı olarak ve romatoid artrit ilişkili İAH erkekleri daha sık tutarken diğer kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH ve LİP kadınlarda daha sık görülmektedir (25). Anamneze göre ön tanıda düşünülmesi gerekenler Tablo 3'te sunulmuştur (26,27).

**Tablo 3:** Anamnez Verilerine Göre Ayırıcı Tanıda Düşünülmesi Gereken Hastalıklar.

| | |
|---|---|
| **Sigara öyküsü** | Respiratuvar bronşiyolit-İAH, DİP, İPF, PLHH |
| **Çeşitli maruziyetler (ilaç, çevresel, mesleki, hobilere bağlı)** | Hipersensitivite pnömonisi, Pnömokonyoz, İlaca bağlı İAH, Radyasyon pnömonisi |
| **Hemoptizi** | Diffüz alveoler hemoraji sendromları, LAM |
| **Tekrarlayan pnömotoraks** | LAM, PLHH |
| **Tekrarlayan sinüzit** | Granulomatozis polianjitis |
| **Soy geçmişte aile öyküsü** | Ailesel İPF, Ailesel Sarkoidoz, Tüberoskleroz, Nörofibromatoz, Niemann Pick hastalığı, Hermansky-Pudlak sendromu, Gaucher Hastalığı |

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, PLHH: pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz, LAM: Lenfanjiyoleiyomiyomatozis.

Fizik muayene çoğu zaman özgül olmayıp tanı koydurmaz. Fakat altta yatan primer hastalığa bağlı eritema nodozum, telenjiektaziler, vaskülitik lezyonlar, eklem deformiteleri, raş vb. gibi tipik lezyonlar yol gösterici olabilir. Solunum sisteminde oskültasyonda inspiryum sonunda duyulan, öksürmekle ve pozisyonla karakter değiştirmeyen, en belirgin olarak akciğer bazallerinde '*velcro raller'* duyulması özellikle İPF gibi fibrozisle seyreden İAH'larda tipiktir. Hastalık ilerledikçe üst zonlara doğru da duyulabilir. Bu bulgu, İPF'de %90'lar, asbestoziste %50 civarında saptanabilmektedir. Ronküs ise granülomatozis polianjitis ve sarkoidoz gibi hava yolunu etkileyen hastalıklarda daha sık işitilebilir. Martı sesi (*squake*) denen inspiratuvar ronküs ise bronşiyolit ve HP'de duyulan fakat İPF'de de traksiyon

bronşektazileri gelişmesi durumunda işitilebilen solunum sesidir. Platipne (otururken dispne olup yatar pozisyonda düzelmesi) ve ortodeoksi (oksijen satürasyonunun oturur pozisyonda düşmesi hali) özellikle akciğer tabanlarında ileri derecedeki fibrozis gelişen İAH'larda görülebilir. Hipoksiye bağlı siyanoz, çomak parmak ve ilerlemiş hastalıkta gelişen pulmoner hipertansiyon ile sağ kalp yetmezlik bulguları olan hepatomegali, periferik ödem izlenebilir (28,29).

### 2.1.6. Tanı Yöntemleri

#### 2.1.6.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

SFT; İAH tanısında, hastalığın prognoz ve şiddetini tayin etmede, izlemde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ve önemli katkıları olan testlerdir. Sıklıkla spirometri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) testi kullanılır.

İAH'da görülen solunum fonksiyon bozuklukları, patolojileri heterojen bir grup hastalık olduğundan farklılık gösterir. Temel olarak görülen bozukluk restriktif tipte solunum bozukluğudur. Fakat hava yolunu etkileyen hastalıklarda mikst tip bozukluk veya obstrüksiyon da görülebilir. Restriksiyonda; pulmoner ekspansiyon, kompliyans ve volümlerde azalma olurken elastik recoil basıncında artış görülür. SFT'deki bulgular Tablo 4'te belirtilmiştir (30).

**Tablo 4:** İAH'ta Restriktif Patern SFT Bulguları.

| | |
|---|---|
| **VC**<br>(vital kapasite) | Azalır |
| **FVC**<br>(zorlu vital kapasite) | Azalır |
| **FEV1/FVC**<br>(1.saniye zorlu ekspiratuvar volüm/zorlu vital kapasite) | Normal veya artar |
| **TLC**<br>(total akciğer kapasitesi) | Azalır |
| **RV**<br>(rezidüel volüm) | Normal veya azalır |
| **DLCO**<br>(karbonmonoksit difüzyon kapasitesi) | Azalır |
| **DLCO/VA**<br>(karbonmonoksit difüzyon kapasitesi/alveolar volüm) | Normal veya azalır |
| **6DYT**<br>(6 dakika yürüme testi) | Desatürasyon gelişir |

İAH'da; akım-volüm eğrisinde sağlıklı erişkine benzer minyatür bir görünüm elde edilir, zaman-volüm eğrisinde platoya erken ulaşılıp maksimum volüm azalır. Basınç-volüm eğrisinde, eğri aşağı ve sağa yer değiştirir (30).

Alveolokapiller membran yüzey gaz değişiminin gerçekleştiği yer olup İAH'da bu alanda azalma görülür. DLCO yöntemi bu alandan gaz geçişini gösteren bir test olup bu hastalıklarda DLCO düşer. İnterstisyel hastalıklarda DLCO, en duyarlı testtir ve erken dönem hastalıkta DLCO'da düşme ilk ve tek gözlenen değişiklik olabilir (31). Bu hastalarda parankimde meydana gelen fibrotik aktivite ve inflamasyonun akciğer volümlerine etkisinden bağımsız bir şekilde DLCO'da düşme olmasından dolayı difüzyon kapasitesinin alveolar volüme oranı da genellikle düşer. Fakat bu bütün İAH'lar için geçerli değildir. Bu nedenle DLCO ve DLCO/VA seri ölçümleri hastaların takibinde daha anlamlıdır (32,33). DLCO'nun hastalık prognozunu öngörmede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (34).

İPF'li hastaların takibinde solunum parametrelerindeki değişikliğin anlamlı olarak değerlendirilebilmesi için DLCO'da en az %15'lik ve FVC'de en az %10'luk değişim gerekir. Bu değerlerden daha fazla azalma olması artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Takip süreçlerinde FVC ve DLCO'nun birlikte takibi ve İAH'a özel bir klinik endikasyon durumu yoksa 3-6 aylık aralar ile DLCO takibi yapılması önerilir (32,33).

#### 2.1.6.2. Egzersiz Testleri ve Altı Dakika Yürüme Testi

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET), egzersiz yanıtına katkı sağlayan tüm sistemleri (kardiyovasküler, pulmoner, kas iskelet, nöropsikolojik ve hematopoetik) değerlendirme imkanı verir.(35) İAH'ta çok sık kullanılmasa da istirahat halinde solunum fonksiyon testlerinde saptanmayan gaz değişim kusuru tespit edilmesinde faydalıdır (36).

6DYT (6 dakika yürüme testi) ise fonksiyonel egzersiz kapasitesini ölçebilen, fiziksel aktivite ve egzersiz performansı ölçekleriyle ilişkisi yüksek bir testtir. Kardiyopulmoner hastalık takibinde hastaların fonksiyonel durumunun tek seferlik bir ölçüsü ve morbidite ve mortalitenin bir göstergesi olarak kullanılmıştır (37). İAH'ta da kullanımı, tedaviye yanıtı değerlendirme ve prognozu öngörme şeklindedir.

### 2.1.6.3. Radyoloji

İnterstisyel akciğer hastalıklarında ilk değerlendirilen ve İAH'tan ilk şüphelenilen radyolojik yöntem akciğer grafisidir. Periferik nodüler, kistik, çizgisel dansite artışları ve retikülasyon görülmesi İAH düşündürten bulgulardır. Ancak bu bulgular çoğu zaman spesifik değildir ve genel olarak 'retikülonodüler patern' olarak belirtilir. Bulguların dağılımı ve hastanın klinik bulguları da ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Akciğer grafisinin genel olarak seçiciliği %82, duyarlılığı %80'dir (38). 1982'de ilk kez tanımlanan YÇBT (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi) tekniğinin ise İAH öngörmedeki duyarlılığı %95, seçiciliği %100 civarındadır (39,40).

YÇBT akciğer grafisi normal olduğunda dahi İAH'ı daha erken dönemde yakalama şansı verir. Ayrıca hastalığın yaygınlığını ve biyopsi yerini tayin etmede faydalıdır. YÇBT'de bulgular temel olarak iki başlık altında söylenebilir. Biri akciğer dansitesinde artışın görüldüğü çizgisel retiküler dansiteler, parankimal opasiteler (konsolidasyon ve buzlu cam) ve nodüler dansitelerdir. Nodül dağılımı; perilenfatik, sentrilobüler ve rastgele şekilde olabilir. Diğeri akciğer dansitesinin azaldığı lezyonlar olup bunlar da amfizem, bronşektazi ve kistik lezyonlar, mozaik perfüzyon ile atenüasyon ve hava hapsi bulgularıdır (41). YÇBT'deki bu bulgular ve ilişkili hastalıklar Tablo 5'te ayrıntılı belirtilmiştir (42).

İPF'de görülen tipik tomografi paterni UİP olarak adlandırılır. İPF'nin tanı kriterlerinde histopatolojik bulgularla beraber yer alır. İPF tanısındaki YÇBT bulguları "kesin UİP, olası UİP, belirsiz UİP ve alternatif tanı" olarak kategorize edilmiştir. Tablo 6'da belirtilmiştir. İPF rehberi en son Mayıs 2022'de PPF (progresif pulmoner fibrozis) tanısı da eklenerek güncellenmiştir (43).

Sarkoidozda akciğer grafisinde anormallik, hastaların %85'ten fazlasında bulunmaktadır. En sık görülen "bilateral hiler lenfadenopati" olup parankimal değişiklikler de hastaların %20-50'sinde görülmektedir. Sarkoidozun prognozu ile de yakın ilişkisi olan ve 1961 yılından beri kullanılan radyolojik sınıflamada evre 0 normal radyoloji bulguları, evre 1 bilateral hiler lenfadenopati, evre 2 bilateral hiler lenfadenopatiye ek olarak parankim tutulumu, evre 3 lenfadenopatinin olmadığı sadece parankim tutulumu ve evre 4 parankimal fibrozis şeklinde evrelenmiştir (44).

**Tablo 5:** YÇBT'de Yaygın Görülen Anormal Parankim Bulguları ile İlişkili Hastalıklar.

| Akciğer Dansitesinde Artış | | |
|---|---|---|
| **Retiküler Opasiteler** | **Buzlu cam opasiteleri** | **Konsolidasyon** |
| İPF<br>NSIP<br>Kollajen doku hastalıkları<br>Asbestozis<br>İlaç ile ilişkili İAH | NSIP<br>Akut interstisyel pnömoni<br>DİP<br>RB-İAH<br>LİP<br>COP<br>HSP<br>İAH akut alevlenme | COP<br>Polimiyozit/dermatomiyozit<br>İAH akut alevlenme<br>Akut interstisyel pnömoni<br>HSP<br>İlaçlar<br>Sarkoidoz |
| **Nodüler lezyonlar** | | |
| **Sentrilobuler** | **Perilenfatik** | **Rastgele** |
| HSP<br>RB-İAH<br>PLHH | Sarkoidoz<br>Silikozis<br>Kömür işçisi pnömokonyozu<br>Berilyozis<br>LİP | Silikozis<br>Kömür işçisi pnömokonyozu<br>Sarkoidoz<br>Hematojen metastaz<br>Miliyer tüberküloz/fungal enf. |
| **Akciğer Dansitesinde Azalma** | | |
| **Bal peteği** | **Kistik lezyonlar** | |
| İPF<br>Fibrotik NSIP<br>İlaç ile ilişkili İAH<br>Asbestozis<br>Sarkoidoz (Evre 4)<br>Kronik HSP<br>Kollajen doku hastalıkları | PLHH<br>Lenfanjioleomiyomatozis<br>LİP<br>DİP<br>Birt-Hogg-Dubé<br>Hafif zincir depo hastalıkları | |

*İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni, RB-İAH: Respiratuvar bronşiyolit-İnterstisyel akciğer hastalığı, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, COP: Kriptojenik organize pnömoni, HPS: Hipersensivite pnömonisi, PLHH: Pulmoner langerhans hücreli histiyositozis.*

Lenf nodu tutulumu olarak hilerlerden sağ hiler büyüme daha sık görülmekte olup bunu sağ alt paratrakeal lenf nodu ve subkarinal takip etmektedir.(44) Uzun süreli hastalıkta bu lenfadenopatilerde kalsifikasyon %50'ye varan oranlarda gelişmektedir (45). Parankimal tutulumda ise mikronodüller, yer yer buzlu cam alanları, parankimal bantlar, büyük nodüller ve fibrozisin oluşturduğu fibrotik kitleler, interlobüler septal kalınlaşma, traksiyon bronşektazileri, kavitasyon, konsolidasyon gibi çok çeşitli şekillerde tutulum gözlenebilmektedir (44). İleri evre hastalarda pulmoner fibrozis %20-25 oranlarında görülebilmektedir (46). Fibrozis bulguları, yer yer bal peteği ve traksiyon bronşektazileri ile akciğerin üst-orta alanlarında, hiler alandan perifere doğru

uzanım gösteren lineer opasite artışı ve hilusların yukarıya doğru yer değiştirmesiyle sonuçlanan kartal kanadı görünümü şeklindedir (44).

**Tablo 6:** UİP için YÇBT Kriterleri (2022 Rehber).

| | Kesin UİP Paterni | Olası UİP Paterni | Belirsiz UİP Paterni | Alternatif Tanı |
|---|---|---|---|---|
| **Güvenilirlik düzeyi** | >%90 | %70-89 | %51-69 | ≤%50 |
| **Dağılım** | ▪Subplevral ve bazal baskın<br>▪Genellikle heterojen (normal akciğer alanları içinde fibrozis bulguları)<br>▪Nadiren yaygın<br>▪Asimetrik olabilir | ▪Subplevral ve bazal baskın<br>▪Genellikle heterojen (normal akciğer alanları içinde retikülasyon ve bronşektazi/bronşiolektazi alanları) | ▪Subplevral baskın olmaksızın yaygın dağılım | Subplevral korunma ile;<br>▪Peribronkovasküler baskın (NSİP düşün)<br>▪Perilenfatik dağılım (sarkoidozu düşün)<br>▪Üst ve/veya orta alan baskın (fibrotik HP, BDH-İAH, sarkoidozu düşün)<br>▪Subplevral alanda korunma (NSİP veya sigarayla ilişkili İAH) |
| **BT özellikleri** | ▪Traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisinin eşlik ettiği veya etmediği bal peteği<br>▪Genellikle retikülasyonla süperimpoze olmuş hafif buzlu cam<br>▪Pulmoner ossifikasyon olabilir | ▪Traksiyon bronşektazisi/ bronşiolektazisi ile birlikte retiküler patern<br>▪Hafif buzlu cam olabilir<br>▪Subplevral alanda korunma olmaması | ▪Herhangi bir spesifik etyoloji öngörmeyen BT özellikleri | Akciğer bulguları:<br>▪Kistler (LAM, PLHH, LİP, DİP düşün)<br>▪Mozaik atenüasyon veya üç yoğunluklu patern (HP düşün)<br>▪Baskın buzlu cam (HP, sigarayla ilişkili İAH, ilaç akciğeri, fibrozisin akut alevlenmesi)<br>▪Yoğun sentrilobüler mikronodüller (HP, sigarayla ilişkili İAH)<br>▪Nodüller (sarkoidozu düşün)<br>▪Konsolidasyon (organize pnömoni düşün)<br>Mediastinal bulgular:<br>▪Plevral plaklar (asbestoz düşün)<br>▪Dilate özofagus (BDH düşün) |

UİP: Usual interstisyel pnömoni, BT: Bilgisayarlı tomografi, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, HP: Hipersensitivite pnömonisi, BDH-İAH: Bağdoku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, LAM: lenfanjiyoleiyomiyomatozis, PLHH: Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, DİP: Deskuamatif interstisyel pnömoni

Son 2020 HP kılavuzunda hastalık fibrotik ve nonfibrotik HP olarak 2'ye ayrılmıştır. Fibrotik HP'de YÇBT'de daha çok İPF'nin aksine üst-orta zon baskın alt zon rölatif korunmuş olduğu irregüler lineer opasiteler, bal peteği, traksiyon bronşektazisi ve retikülasyon görülebilmektedir. Nonfibrotik HP'de ise lezyonların daha çok diffüz tutulum gösterdiği buzlu cam alanları, mozaik atenüasyon gibi parankim bulguları ile sentrilobüler nodüller ve hava hapis alanlarının olduğu küçük hava yolu tutulum bulguları bulunmaktadır. Mozaik atenüasyon, üç yoğunluklu patern,

buzlu cam ve sentrilobüler nodüller daha çok lobüler tutulum göstererek fibrozise de eşlik edebilir (23).

NSİP'te özellikle subplevral alanın korunması diğer İAH'lardan ayrımda yol gösterici olup YÇBT'de buzlu cam görünümü hakimdir. Ayrıca subplevral alanda kistler bulunabilmektedir. Fakat bunlar UİP'dekinden daha sınırlı ve küçük olduğu için "mikrokistik bal peteği" olarak adlandırılır (40).

DİP ve RB-İAH, sigaraya bağlı gelişen ve YÇBT'de yamasal buzlu cam alanlarının görüldüğü interstisyel akciğer hastalıklarıdır. Ayrımda DİP'te buzlu camlar daha sık ve yaygın görülürken sentrilobüler nodüller görülmez (47).

### 2.1.6.4. Bronkoskopik Yöntemler

İAH'larda klinik radyolojik değerlendirme sonrası bronkoskopi kullanılarak alınan materyal, kimi hastalıklar için tanısaldır. Bazılarında da ayırıcı tanıya giren hastalıkları dışlamayı sağlar. Bronkoskopide İAH tanısı için inspeksiyonla görülecek pek bulgu yoktur. Sadece sarkoidozda endobronşiyal tutulumda mukozada nodüler kabarıklıklar görülebilir (27). Tanı için kullanılan, işlem esnasında alınan materyaldir. Özellikle sarkoidoz tanısında lenf nodu örneklemelerinde hem konvansiyonel transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA) hem de endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) rehberliğinde TBİA öncelikli kullanılır.

Bronkoalveolar lavaj (BAL) ise yapılan hücre analizi ile pek çok İAH tanısında hem tanısal hem de ayırıcı tanıya yardımcı bir yöntemdir. Hücre analizine göre tanısal yaklaşım tabloda özetlenmiştir (48) (Tablo 7).

**Tablo 7:** İAH'ta BAL Bulguları ve Tanısal Yaklaşım.

| BAL Bulguları | Tanı |
|---|---|
| **Eozinofil ≥%25** | Eozinofilik pnömoni |
| **Lenfosit≥%25** | Sarkoidoz, HP, ilaç akciğeri, kronik berilyum hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar, LİP, NSİP |
| **Nötrofil≥%50** | AİP, Diffüz alveolar hasar, İPF akut alevlenme, enfeksiyonlar |
| **Kanlı sıvı** | Pulmoner hemoraji, Diffüz alveoler hemoraji |
| **Yüksek hemosiderin skoru** | Diffüz alveoler hemoraji, diffüz alveolar hasar |
| **CD1a+ hücreler>%4** | Pulmoner langerhans hücreli histiyositoz (PLHH) |
| **PAS pozitif, süt gibi BAL sıvısı** | Pulmoner alveoler proteinozis (PAP) |
| **Monotipik lenfositoz** | Pulmoner lenfomatöz malignite |
| **Skuamöz epitel hücreleri>%5** | Üst hava yolu sekresyonları ile kontaminasyon |
| **Bronşiyal epitel hücreleri>%5** | Uygunsuz BAL analizi |
| **Malign hücreler** | Pulmoner malignite |

BAL: Bronkoalveolar lavaj, HP: Hipersensitivite pnömonisi, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, AİP: Akut interstisyel pnömoni, İPF: İdiyopatik interstisyel pnömoni, PAS: Periyodik asit-Schiff reaksiyonu

Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB), ilk olarak 1960'lı yıllarda İAH'ta tanısal amaçlı kullanılmak üzere uygulanmaya başlanan bir diğer bronkoskopik biyopsi alma yöntemidir (49,50). TBB, bronkosentrik tutulum gösteren, küçük biyopsilerin tanıda yeterli olabileceği sarkoidoz, eozinofilik pnömoni, lenfanjitis karsinomatoza, Goodpasture's sendromu ve enfeksiyonlarda ilk işlem olarak önerilmektedir (51).

İAH tanısında kullanılmak üzere özellikle cerrahi akciğer biyopsisine alternatif olarak önerilen son yıllarda kullanıma girmiş yöntem, kriyobiyopsi yöntemidir. TBB'ye göre alınan örneğin ezilme artefaktı riskinin daha düşük olması ve daha büyük biyopsi doku örneği alınabilmesi kriyobiyopsinin avantajlarındandır (52). Deneyimli merkezlerde, İAH'ta histopatolojik tanı amaçlı cerrahi biyopsiye alternatif olarak kriyobiyopsi, son rehberler tarafından önerilmektedir (43).

#### 2.1.6.5. Cerrahi Biyopsi

Mini torakotomi ya da VATS (video yardımlı torakoskopik cerrahi) eşliğinde daha büyük doku örneği almayı sağlaması, tanı oranının yüksek ve mortalite oranının düşük olması nedeniyle cerrahi biyopsi İAH tanısında tercih edilen bir yöntem olmaktadır. VATS yöntemi birden fazla alandan biyopsi şansı ve geniş doku örnekleme yapılabilmesinden dolayı eğer plevral yapışıklık ve tek akciğer anestezi tolerasyonunu engelleyici bir durum yoksa daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca göğüs tüp drenajı süresini ve hastane yatışını da kısaltmaktadır (53,54).

Biyopsi endikasyonlarını; spesifik hastalık tanısı koyma, hastalığın aktivitesini değerlendirme, hastalık tedavi olasılığını değerlendirme, ilerleyici ve kronik İAH'ı taklit eden enfeksiyon veya malignite durumunu dışlama ve yan etki olasılığı yüksek bir tedaviye başlanmadan prognozu tayin etme oluşturmaktadır (55).

Torakoskopik veya torakotomik olarak biyopsinin, en uygun yerden, birden fazla lobdan ve 3 cm'den büyük olacak şekilde alınması ve özellikle subplevral alandan, solda lingula ve sağda orta lobdan örnek alımından kaçınılması önerilmektedir (56).

### 2.1.7. Tedavi

Bu geniş ve heterojen hastalık grubunda tedavi rejimi de hastalığın etyolojisine, hastalığın patogenezindeki immünolojik ve histopatolojik mekanizmalara göre belirlenmektedir. Genel olarak tedavi yöntemlerini; genel önlemler, ilaç tedavisi ve akciğer transplantasyonu oluşturmaktadır.

#### 2.1.7.1. Genel Önlemler

**Etyolojik nedenden uzaklaştırma:** İlaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığında, mesleki ve çevresel etmenlerin neden olduğu pnömokonyozlar ve HP gibi hastalıklarda tedavinin büyük bir parçasını oluşturur. Çoğu zaman etkenden uzaklaştırma tedavi için yeterli olabilmektedir. Etyoloji belirlenemiyor ya da etkenden uzaklaşılmasına rağmen hastalık ilerliyorsa ilaç tedavi önerilmektedir.

**Sigara bıraktırılması:** Özellikle sigarayla yüksek ilişkili olan DİP, RB-İAH ve PLHH hastalığında sigaranın bırakılması ilk önerilen ve semptom ve bulgularda tamamen düzelme sağlayabilen tedavidir.

**Destek tedavisi:** Çoğu kronik ve ilerleyici hastalıklardan olan İAH'lara hem ilerleyen dönemde gelişen komplikasyonlara yönelik hem de başlangıçtan itibaren hastalığa yönelik destek tedaviler önerilmektedir. Solunum yetmezliği gelişmesi halinde oksijen tedavisi, pnömokok, influenza ve hayatımıza yeni giren COVİD-19 aşılarının yapılması ve hastanın yaşam kalitesini artırmada, dispneyi azaltmada etkin olduğu gösterilen pulmoner rehabilitasyon uygulamaları bunlardan en sık kullanılanlardandır (57).

#### 2.1.7.2. İlaç Tedavisi

**Antiinflamatuvar tedavi:** İAH'ta hastalığa göre tedavide ilk seçenek ilaç değişebilmekle beraber en sık kullanılan glukokortikosteroidlerdir (GKS). Sarkoidozda, HP'de, eozinofilik pnömonilerde, ilaçla ilişkili interstisyel akciğer hastalığında, İİP'lerden DİP, NSİP, AİP ve KOP'ta, romatolojik hastalıklara bağlı gelişen İAH'lardan histopatolojik tutulumuna göre değerlendirme sonrası hemen hemen hepsinde tedavide ilk seçenek olarak steroidler değişen doz ve sürelerde

kullanılmaktadır. İPF'de ise akut alevlenmeler dışında tedavide kullanımı önerilmemektedir (32).

**Antifibrotik tedavi:** Son yıllarda özellikle İPF tedavisinde kullanılmaya başlanan pirfenidon ve nintedanibin, uygun hastada fibrozisi durdurma, yavaşlatmada ve alevlenmeleri azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Yeni bir tanımlama olan ve etyolojisi belli olsun olmasın belirlenen kriterlere uyan, ilerleyici pulmoner fibrozise sahip PPF'de de diğer tedaviler işe yaramadığında nintedanibin kullanılabileceği önerilmektedir (43).

**Diğer immünsüpresif tedaviler:** Metotreksat (MTX), siklofosfamid, mikofenolat mofetil (MMF), azatioprin, hidroksiklorokin gibi tedaviler hem uzun süreli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak amacıyla hem de steroidin kullanılamadığı durumlarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. BDH-İAH'larda altta yatan hastalığın da primer tedavisinde yer alan ilaçlardır.

#### 2.1.7.3. Transplantasyon

Optimal tıbbi tedaviye rağmen yanıtsız, ilerleyici solunum fonksiyon kaybı ve pulmoner hipertansiyon gelişen, belirlenen kriterlere uyan hastalarda transplantasyon düşünülmelidir. Nakil sonrası beklenen komplikasyonların çokluğuna rağmen, yaşam kalitesindeki düzelmenin belirgin olduğu gösterilmiştir (58,59).

## 2.2. COVİD-19 ENFEKSİYONU

### 2.2.1. Tanımlama

Koronavirüsler (CoV), pozitif sarmallı, tek zincirli, zayıf RNA virüsleridir. İnsanda ve hayvanlarda hastalık oluşturabilen Koronavirüsler, basit nezleden akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar gidebilen geniş bir spektrumda hastalık oluşturabilmektedir. Son 20 yıl içinde, dünyanın çeşitli bölgelerinde etkiledikleri ülkelerde ciddi sorunlara yol açan şiddetli akut solunum sendromu (SARS-CoV) koronavirüsü ve orta doğu solunum sendromu (MERS-CoV) koronavirüsü gibi faklı türlerde yüksek patojeniteye sahip koronavirüsler tanımlanmıştır (60,61).

Aralık 2019'da Çin'de bulunan Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarındaki artış sonrası bilim insanlarınca SARS-CoV'a çok benzeyen yeni bir tür

tanımlanmış ve SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Tüm dünyayı kısa sürede etkisi altına alarak meydana gelen bu klinik tabloya COVİD-19 enfeksiyonu denmiştir. 2019-nCoV hastalığının adı sonrasında COVİD-19 hastalığı olarak tanımlanmıştır (61).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmesinden bu yana Ocak 2023 tarihi itibariyle toplam yaklaşık 664 milyon kişi COVİD-19 ile enfekte olmuş ve 6,7 milyon kişi de hayatını kaybetmiştir. Ülkemizde ise ilk COVİD-19 vakası 11 Mart 2020'de görülmüş ve Ocak 2023'e kadar da vaka sayısı yaklaşık 17 milyon, ölen sayısı 101 bin olarak açıklanmıştır (62).

### 2.2.3. Etyoloji-Patogenez

SARS-CoV-2 genomu her biri farklı özelliklere sahip S, E, M ve N olarak adlandırılan 4 anahtar protein içerir. S proteini, konak hücredeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) aracılığıyla bağlanarak virüsün hücre içine girmesini sağlar. Bu sürecin, ACE2'nin rol oynadığı mekanizmalara etki ederek Anjiyotensin 2 aktivitesinde artışa ve proinflamatuvar kaskata yol açtığı düşünülmektedir. ACE2 ekspresyonu; kalp, böbrek, karaciğer, nazofarenks, nazal ve oral mukozal epitel, incebarsak, kolon, vasküler endotel ve akciğer alveol epitel hücrelerinde (özellikle tip 2 pnömositler) gibi pek çok yerde mevcuttur. Bir dönem ACE inhibitörleri kullanımının hastalık progresyonuna etki edeceği düşünülse de öyle olmadığı fakat ACE2 düzeyinin erkek cinsiyette daha yüksek olmasının erkeklerde hastalık şiddetinin daha yüksek olmasını açıkladığı düşünülmektedir (3,63).

Tüm bireyler COVİD-19 enfeksiyonu için duyarlı olmakla beraber hastalık şiddeti için bazı tanımlanmış risk faktörleri de mevcuttur (Tablo 8) (3,4).

Bazı bireylerin genetik yapısının da risk için etkili olduğu düşünülmüştür. AB0 kan grupları üzerine yapılan bazı çalışmalarda A kan grubuna sahip olanlarda artmış risk bulunurken 0 kan grubuna sahip olanlarda düşük risk bulunmuştur (64).

**Tablo 8:** Şiddetli Hastalık ile İlişkili Risk Faktörleri.

| | |
|---|---|
| İleri yaş | Hipertansiyon |
| Erkek cinsiyet | Diyabet |
| Kronik akciğer hastalığı | Serebrovasküler hastalık |
| Kronik kalp hastalığı | Kronik böbrek yetmezliği |
| Kronik karaciğer hastalığı | Kardiyovasküler hastalıklar |
| İmmünsupresif hastalık veya tedavi almak | Gebelik |
| Kanser | Obezite |
| Organ nakli | Sigara içiciliği |

### 2.2.4. Klinik Bulgular

COVİD-19 bulaşı, temas, aerosol ve damlacık yollarıyla olmaktadır (61,65). Asemptomatik vakalarda da aynı yollarla bulaş olabilmektedir. Hastalığın genel olarak inkübasyon süresi 2-14 gün aralığında bulunmuş olup bulaştırıcılık süresi ile ilgili veriler değişkendir (61).

COVİD-19 seyri, asemptomatik durumdan ARDS gibi ciddi hastalık formuna kadar geniş bir spektrum göstermektedir. DSÖ verilerine göre en sık görülen semptomlar ateş, miyalji, kuru öksürük, halsizlik, nefes darlığı, tat veya koku kaybı şeklindedir. Baş-boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, ishal, bulantı, kusma benzeri semptomlar daha az sıklıkta görülen semptomlardır (66). İlerlemiş hastalıkta en sık akciğer tutulumu olmakla beraber tüm sistemleri etkileyebilmektedir.

Hastalık sınıflamasında ülkeler arası ufak farklılıklar olsa da temelde benzerdir. Semptomatik hastalar, DSÖ tarafından klinik durumlarına göre 4'e ayrılmıştır:

1.Hafif hastalık: Hastalık semptomlarının olduğu fakat hipoksi ya da pnömoninin olmadığı durumdur.

2.Orta şiddetli hastalık: Ateş, nefes darlığı öksürük gibi semptomların bulunduğu pnömoni olan ancak oda havası oksijen ($O_2$) satürasyonu 90'ın üstünde olduğu durumdur.

3.Ağır hastalık: Nefes darlığı, ateş, öksürük gibi semptomların eşlik ettiği pnömoninin olduğu ve solunum sayısı 30/dk üzerinde, oda havası $O_2$ satürasyonu 90'ın altında durumlarından bir ve/veya ikisinin eşlik ettiği durumdur.

4.Kritik hastalık: COVİD-19'un meydana getirdiği hastalığa bağlı olarak ARDS, akut tromboz tablosu, sepsis, septik şok ve/veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tablosunun oluştuğu durumlardır (67).

### 2.2.5. Laboratuvar

Hastalarda görülen laboratuvar bulguları; hastalığın tedaviye yanıtı, şiddeti, progresyonu, hastalığa ikincil gelişen komorbid durumlar ve mortalite hakkında fikir verir. En sık görülen laboratuvar anormallikleri; lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, karaciğer transaminaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) enzimlerinde yükselme ve artmış C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), D-dimer, ferritin düzeyidir (3,68,69). D-dimer, CRP, LDH, ferritin, troponin, interlökin-6 (IL-6) ve kreatin kinaz (CK) düzeylerinde yükselme ve lenfopeni olmasının şiddetli hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3,68–70). Lancet'te yayınlanan bir retrospektif kohort çalışmasında da artmış ferritin, LDH, troponin ve IL-6 seviyeleri, mortalitede yükselme ile ilişkili bulunmuştur (69). Ayrıca D-dimer'deki yükselmenin (1 gr/L) sadece tromboza ikincil değil, mortaliteyi artırıcı kritik hastalık, akut böbrek yetmezliği gibi diğer nedenler üzerinde de etkili olduğu ileri sürülmüştür (71).

### 2.2.6. Radyoloji

Kullanılan radyolojik görüntülemeler tanı testi olmayıp tanıya ve ayırıcı tanıya yardımcı testlerdir. COVİD-19 tüm sistemleri etkileyen bir virüs olsa da en sık solunum sistemini tutar. Bu nedenle ilk olarak kullanılan akciğer röntgenidir ve bu testin duyarlılığının oldukça düşük olduğu (%30-60) gösterilmiştir. Normal olması COVİD-19'u dışlamamaktadır. En sık görülen bilateral, periferik yerleşimli, alt zon hakim dağınık opasiteler şeklindedir (3,72).

Toraks BT'nin ise özellikle erken dönemde negatif olabileceği gösterilmiştir. Semptomların başlangıcından itibaren 0-4. günler 'erken dönem' olarak tanımlanmış olup %14 kadar olguda yalancı negatiflik bulunabilmektedir. 5-8. günler tipik bulguların saptanmaya başlandığı 'progresif evre' ve sonrasında ortalama 10. günde (9-14. gün) BT bulgularının pik yaptığı (pik evre) gözlenmiştir. Genellikle 14. günden sonra bulguların gerilediği absorbsiyon veya rezolüsyon evresi izlenmeye başlamaktadır.(73) Bu sebeple 5. günden sonra BT incelemesi yapılması duyarlılığı

artırmaktadır. Toraks BT duyarlılığının erken dönemde %84, pik dönemde ise %99'a kadar yükseldiği, fakat özgüllüğünün %25 civarında olduğu gösterilmiştir (74–76).

Toplam 13 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde en sık görülen Toraks BT bulguları; buzlu cam opasiteleri (%83,31), konsolidasyonla beraber görülen buzlu cam opasiteleri (%58,42), parankim bulgusunun olduğu plevrada kalınlaşma (%52,46), interlobüler septal kalınlaşma (%48,46) ve hava bronkogramları %46,46 olarak saptanmıştır. Bu bulguları daha az oranlarda olmak üzere kaldırım taşı bulgusu, plevral efüzyon, bronşektazi, lenfadenopati ve perikardiyal efüzyon izlemektedir (74). En sık bilateral (%78,2) ve periferik (%76,95) dağılım hakim olup bulguların en fazla alt loblarda baskın olduğu görülmüştür. Hastaların çok önemli bir kısmında üç ve/veya daha fazla lob tutulumu izlenmiştir (75).

Bulguların COVİD-19'a spesifik olmaması nedeniyle radyologlar tarafından ortak bir sınıflama önerilmiştir (77). CORADS sınıflaması Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** CO-RADS Sınıflaması.

| CO-RADS sınıflama | Kuşku düzeyi | Bulgular |
|---|---|---|
| CO-RADS 0 | Değerlendirme yapılmadı | Teknik olarak yetersiz inceleme |
| CO-RADS 1 | Çok düşük şüphe | Normal veya enfeksiyon dışı bulgular (hafif ya da şiddetli amfizem, perifissüral nodüller, akciğer tümörü veya fibrosis) |
| CO-RADS 2 | Düşük şüphe | Diğer enfeksiyonlar için tipik bulgular (Tomurcuklu dal, sentrlobüler patern, lober ya da segmental konsolidasyon, kavitasyon) |
| CO-RADS 3 | Orta şüphe/ belirsiz | Hem COVID-19 hem de diğer hastalıklarda görülen bulgular (santral buzlu cam opasiteleri, pulmoner ödemi düşündüren interlobüler septal kalınlaşma ya da plevral effüzyonla birlikte homojen, yaygın buzlu cam görünümü, sentrlobüler olmayan veya visseral plevraya komşu olmayan buzlu cam nodülleri) |
| CO-RADS 4 | Yüksek şüphe | COVID-19 açısından kuşkulu/olası bulgular (Tipik olan bulguların tek taraflı olması, visseral plevraya yakın olmaması, peribronkovasküler ağırlıklı yerleşim ya da zeminde olan pulmoner bozuklukları üzerine süperpoze bulgular) |
| CO-RADS 5 | Çok yüksek şüphe | COVID-19 için tipik bulgular (bilateral ve multifokal, fissür de dahil visseral plevraya komşu, konsolidasyon içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri) |
| CO-RADS 6 | Kesin tanı | RT-PCR* pozitif hasta |

CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System).
*RT-PCR (COVID-19 için ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu).

Diğer görüntüleme yöntemleri kullanılamadığı durumlarda COVİD-19 şüphesi olan hastalarda akciğer ultrasonografisinin (USG) pulmoner değerlendirme amaçlı kullanılabileceği söylenmektedir. USG kullanımına yönelik yapılan 5 çalışmanın sistematik analizinde, duyarlılık %86, özgüllük %55 olarak bildirilmiştir (78).

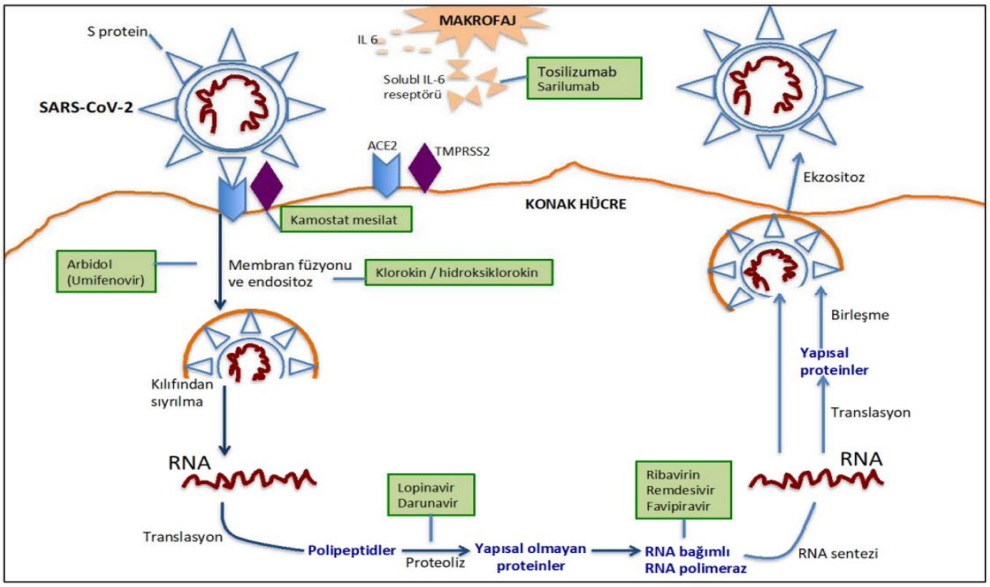
### 2.2.7. Tanı

COVİD-19 hastalığının teşhisi için ilk olarak ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomları olan hastalarda klinik şüphe duyulmalıdır. Başka açıklanan nedeni bulunamayan ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarında ve temas öyküsü olan hastalarda akla gelmelidir. Klinik özellikleri açısından diğer viral solunum yolu ajanlarıyla benzerlik gösteren COVİD-19'un kesin tanısı, gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile virüs RNA'sının özgül dizilerinin gösterilmesi ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi ile doğrulanmasına dayanmaktadır. En sık nazofaringeal ve orofaringeal yöntemlerle alınmaktadır. Testin alınış şekli, yeri, hastalığın evresi, viral yük gibi pek çok faktöre bağlı olarak yanlış negatif sonuçlanabilmektedir. COVİD-19 olasılığı yüksek bir hastadan tekrarlanan negatif sonuçlar elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolundan örnek alınmışsa mümkünse alt solunum yollarından örnekler alınması önerilmektedir. Bir ve/veya daha fazla negatif sonuç elde edilmesi klinik radyolojik COVİD-19 olasılığını dışlamamaktadır (3,61,79).

NAAT dışında bir diğer yöntem de oluşan antikor cevabını ölçmeye dayalı serolojik testlerdir. Fakat bu testler aktif enfeksiyon tespitinden daha çok prevalans, aşı çalışmalarında veya virüs ile karşılaşılıp karşılaşılmadığının tespitinde kullanılmaktadır. Çünkü tanıya yardımcı olmalarına rağmen yapılan çalışmalarda özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça değişken olarak saptanmıştır (3,61,80).

### 2.2.8. Tedavi

COVİD-19 enfeksiyonuna yönelik tanımlanmış kesin bir tedavi yoktur. Fakat hastalığın şiddetini ve mortaliteyi azaltmaya yönelik pek çok ajan kullanılmakta veya üzerine çalışılmaktadır. Tedavi yaklaşımlarının bir kısmını da COVİD-19'a ikincil gelişen durumlara yönelik kullanılan tedavi rejimleri oluşturmaktadır. Tedavinin en önemli noktası halen COVİD-19'a bağlı gelişen akut solunum yetmezliğini önlemek ve geliştiyse solunum desteği sağlamaktır. Bazı kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları Şekil 4'te belirtilmiştir (81).




S: Spike, ACE2: Anjiyotensin konverting enzim 2, TMPRSS2: Tip2 transmembran serin proteaz

**Şekil 4:** Virüsün Konak Hücredeki Yaşam Döngüsü ve Tedavide Adı Geçen Bazı İlaçların Etki Yerleri.

### 2.2.8.1. İmmünmodülatör Tedaviler

**GKS'ler,** antiinflamatuvar etkisiyle virüsün neden olduğu konakta salınan çeşitli kemokin ve sitokinlerle meydana getirdiği immün yanıtı baskılamaya yardımcıdır. Özellikle ağır ve kritik hastalıktaki ciddi pnömoni solunum yetmezliğinde kullanımı önerilmektedir (82). Randomize kontrollü bir çalışma olan RECOVERY çalışmasında GKS'lerin, inflamasyona ikincil akciğer hasarını önleyebileceği ve bu sayede solunum yetmezliği ve mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir (82,83).

**Hidroksiklorokin/Klorokin (HCQ/K),** bir sıtma ilacı olup otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. Pandeminin başlangıç döneminde bir süre kullanılsa da yapılan çalışmalar HCQ/K'nin mortalite üzerine etkisiz olduğu yönünde olup QT uzaması gibi yan etkiler nedeniyle de DSÖ tarafından COVİD-19 tedavisinde kullanılmaması önerilmektedir (82,84).

**Azitromisin,** makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkisi nedeniyle kullanılabileceği bir dönem düşünülse de güncel veriler önermemektedir (82).

**Kolşisin,** antiinflamatuvar özelliği olan bu ilacın COVİD-19'da kullanımına yönelik yapılan Lancet Dergisi'nde yayınlanan çok merkezli çalışmada mortalite

üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş ve güncel son rehberler kullanılmamasını önermektedir (82,85).

**Vitamin/mineraller,** antioksidan etkileri nedeniyle özellikle D ve yüksek doz C vitamini, çinko destek tedavi amacıyla kullanılmış fakat iyileşmede etkisi gösterilememiştir (86).

**Konvelasan plazma transfüzyonu** ve **intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi** ile tedavi etme, pasif bağışıklık oluşturmaya dayanır. Kapsamlı bir metaanalizde mortalite üzerine etkileri olmadığı gösterilmiştir (87).

**Baricitinib,** janus kinaz inhibitörü olup antiinflamatuvar özelliktedir. RECOVERY çalışmasında mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (88). Özellikle GKS ve IL-6 reseptör blokerleriyle beraber kullanımı önerilmektedir (82,88).

#### 2.2.8.2. Antiviral Tedaviler

**Favipiravir;** COVİD-19 pandemisinin erken dönemlerinde sıkça kullanılan geniş spektrumlu bir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibe edici antiviral ilaçtır. Daha önce de oseltamivire dirençli influenza ve Ebola'da kullanılmış ve iyi sonuçlar alındığına dair çalışmalar mevcuttur. Semptom süresinin kısalttığı, kritik hastalığa ilerleyişi engellediğine dair çalışmalar olsa da son dönemdeki daha güçlü kanıtlar sunan randomize kontrollü çalışmalar; antiviral etkinliğinin yeterli olmadığı, mortalite üzerine ve hastane yatışı üzerine de etkisi olmadığı yönündedir. Ayrıca karaciğer enzimleri üzerine de tanımlanmış yan etkileri mevcuttur. Sağlık Bakanlığı'nın güncellenen son rehberinden de çıkarılmıştır (89–92).

**Lopinavir/Ritonavir;** HIV (insan immünyetmezlik virüsü) tedavisinde kullanılan sırasıyla proteaz inhibitörü ve lopinaviri güçlendirici sitokrom P450 inhibitörüdür (90). Pandeminin başlarında sıkça kullanılan bu ajan Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde de riskli gebelerde kullanımı önerilmiştir (92). Fakat son yapılan çalışmalar sonucunda artık kullanımı önerilmemekte ve ülkemiz COVİD-19 rehberinden de çıkarılmıştır (93,94).

**Remdesivir;** MERS-CoV, SARS-CoV ve Ebola'da kullanılan nükleotid analoğu bir ön ilaçtır. COVİD-19'da kullanımı için onay almış olsa da DSÖ'nün son rehberinde kullanılmaması önerilmektedir (82,90,94).

**Molnupiravir,** hastalığın erken dönemlerinde remdesivire benzer mekanizmayla etki eden bir antiviraldir. Şubat 2022'de yayınlanan ulusal COVİD-19 tedavi rehberinde de son güncelleme ile erken dönem hafif-orta hastalıklı riskli durumu olan grupta kullanımı önerilmektedir (82,94).

**Nirmatrelvir/Ritonavir,** bir diğer proteinaz inhibitörü kombinasyonu antiviral ajandır. DSÖ tarafından hafif-orta hastalığa sahip risk grubundakilerde kullanımı önerilmektedir (82).

#### 2.2.8.3. Antisitokin Tedaviler

**Tosilizumab ve anakinra** sırasıyla anti-IL6 ve anti-IL1 reseptör blokeridir. GKS'lerin yetersiz kaldığı özellikle MAS gibi durumların geliştiği ağır hastalıkta diğer immünsüpresif tedavilerle birlikte kullanımı hem DSÖ hem de Sağlık Bakanlığı'nca önerilmektedir (82,88,95).

#### 2.2.8.4. Antikoagülan Tedavi

Yatarak tedavi edilen COVİD-19 hastalarına herhangi bir kontrendikasyon yoksa aktif tromboz düşünülmüyorsa profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir (95,96). Tromboprofilakside kullanılan DMAH'ın özellikle yüksek D-dimer seviyesine sahip şiddetli COVİD-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı ve prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (97).

### 2.2.9. Aşılama

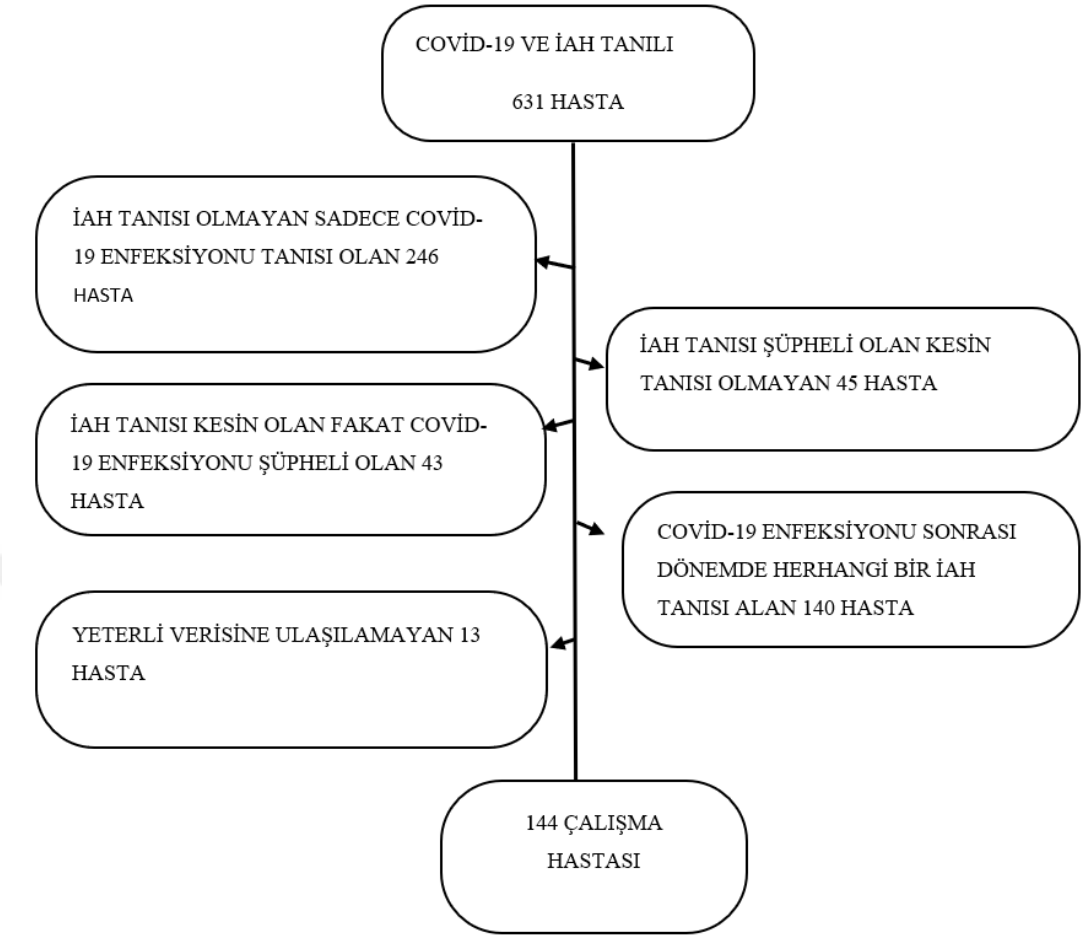
Halen devam eden farklı mekanizmalar üzerinden etkili pek çok aşı çalışması mevcuttur. Şu an için ülkemizde aşılama programı dahilinde kullanılan aşılar; Sinovac (Coronovac), Pfizer-BioNTech ve Turkovac'dır.

# 3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır (Onay Tarihi: 15.12.2022, Karar No:2022-302).

Araştırmamız tek merkezli, retrospektif, kesitsel çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmamıza; 1 Mart 2020-30 Nisan 2022 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinik ve/veya acil servisine başvurmuş, interstisyel pulmoner hastalık (J84.0, J84.1, J84.8, J84.9), Sarkoidoz (D86.0, D86.1, D86.2, D86.3, D86.8, D86.9), Hipersensitivite pnömonitisi, organik tozlara bağlı (J67, J67.8, J67.9, J67.0, J67.1, J67.2, J67.3, J67.4, J67.5, J67.6, J67.7), Romatoid akciğer hastalığı (J99.0), İlaç Akciğeri (J70.2, J70.3, J70.4, J60-70) tanı kodlarına sahip interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı olan, COVİD-19 PCR pozitifliği ile ve/veya klinik radyolojik olarak COVİD-19 enfeksiyonu tanısı almış 631 hasta alınmıştır. 246 hastanın İAH tanısı olmadığı sadece COVİD-19 enfeksiyonu tanısı olduğu ve hastalara reçete düzenlenirken interstisyel pulmoner hastalık tanısı girildiği görülmüştür. 45 hasta İAH tanısının şüpheli olması kesin tanı almamaları nedeniyle, 43 hasta da kesin İAH tanılı olmalarına rağmen COVİD-19 tanısının şüpheli olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan 140 tanesinin post-COVİD fibrozis bulguları olduğu veya COVİD-19 enfeksiyonu geçirdikten sonraki dönemde herhangi bir İAH tanısı aldığı saptanmıştır. 13 hastanın da hem İAH hem COVİD-19 tanısı olmasına rağmen yeterli verisine ulaşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 144 hasta dahil edilmiş olup çalışma dışı bırakılan hasta ve özellikleri Şekil 5'te özetlenmiştir.

Hastaların verilerine hastane bilgi sistemi ve/veya izni alınmış hastalarda e-nabız sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.




**Şekil 5:** Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar ve Özellikleri.

Hastaların cinsiyet, yaş, sigara öyküsü, komorbiditeleri, spesifik tanıları, tanı yöntemleri, tanı süreleri, interstisyel akciğer hastalığına yönelik aldığı tedavi ve süreleri, COVİD-19 başvuru anındaki hemoglobin, hematokrit, platelet, nötrofil, lenfosit, üre/kreatinin, ALT/AST, troponin, D-dimer, CRP, sedimentasyon, ferritin, fibrinojen, arter kan gazı, oksijen satürasyon değerleri, COVİD-19 tanı öncesi son 1 yıl içinde yapılan spirometri; FEV1, %FEV1, FVC, %FVC, FEV1/FVC, DLCO, %DLCO değerleri, COVİD-19 tanı öncesi son 1 yıl içinde yapılan 6DYT, COVİD-19 tanı öncesi son 1 yıl içinde yapılan Toraks BT ve/veya YÇBT bulguları, COVİD-19 tanı döneminde Toraks BT bulguları, COVİD-19 aşısı durumu (varsa hangi aşı ve kaç doz), COVİD-19 tanı yöntemi, yatış öyküsü (ayaktan/servis/yoğun bakım ünitesi (YBÜ)), yatış süresi, COVİD-19'a yönelik aldığı tedavi (oksijen tedavisi, mekanik

ventilasyon gerekliliği, GKS tedavisi ve dozu, HCQ, favipiravir, tosilizumab tedavileri) ve mortalite durumu incelenmiştir.

Çalışmamızın birincil sonlanım noktası; COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hastalarda COVİD-19 tanı sonrası 30 günlük hastane içi mortalite oranıdır. Ayrıca hastaların ayaktan ya da yatarak tedavi alma ve süreleri de araştırılmıştır. İkincil sonlanım noktası da mortalite oranına etki edebilecek spesifik tanı ve tedavisi, yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, solunum fonksiyonları ve radyolojik bulguları gibi risk faktörlerini tayin etmektir.

Araştırmamızda kullanılan istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve/veya ortanca (min-maks), kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygun çıkan iki grup arasındaki analizlerde Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılıma uygun çıkmayanlarda ise Mann-Whitney U-Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler Ki-Kare Testi veya uygunluk durumuna göre Fisher'in Kesin Testi ile karşılaştırılmıştır. İncelenen parametrelerin total mortalite üzerine prediktif etkisini araştırmak için lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

# 4. BULGULAR

## 4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 144 hastanın yaş ortalaması 56,8 ± 12,6 (30-90) yıl olup hastaların 79'u (%54,9) kadın, 65'i (%45,1) erkek olarak saptanmıştır. Hiç sigara öyküsü olmayan 61 (%42,4) hasta mevcutken sigara öyküsü olan 83 (%57,6) hastanın 49'u (%59) sigarayı bırakmış, 14'ü (%16,9) aktif içici ve 20'si (%24,1) pasif içicidir. Sigarayı bırakan 49 hastanın ortanca bırakma süresi 9 (1-40) yıldır. Sigarayı bırakmış ve aktif içici olan toplam 63 hastanın ortanca içme oranı 25 (1-150) paket/yıldır.

Hastaların %67,4'ünde (n=97) eşlik eden komorbiditesi mevcuttur. Bunların içinde hipertansiyonu (HT) olan 68 (%47,2) hasta, Diyabetus Mellitusu (DM) olan 43 (%29,9) hasta, kardiyak hastalığı olan 39 (%27,1) hasta, malignitesi olan 11 (%7,7) hasta bulunmaktadır. Obezitesi olan 45 (%31,3) hasta, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan 6 (%4,2) hasta, astım tanısı olan 11 (%7,6) hasta ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı olan 4 (%2,8) hasta mevcuttur (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hastaların Genel Özelliklerine Göre Dağılımları.

| **Özellikler** | **n=144** |
|---|---|
| Yaş ±SS (min-max),yıl | 56,8±12,6 (30-90) |
| Erkek cinsiyet, n(%) | 65 (45,1) |
| Hiç sigara içmeyen, n(%) | 61 (42,4) |
| Sigara içme durumu, n(%)<br>Bırakmış<br>Pasif içici<br>Aktif içici | 83 (57,6)<br>49 (59)<br>20 (24,1)<br>14 (16,9) |
| Komorbidite, n(%)<br>HT<br>Obezite<br>DM<br>Kardiyak hastalık<br>Malignite*<br>Astım**<br>KBY<br>KOAH** | 97 (67,4)<br>68 (47,2)<br>45 (31,2)<br>43 (29,9)<br>39 (27,1)<br>11 (7,6)<br>11 (7,6)<br>6 (4,2)<br>4 (2,8) |

*Malignite tanısı olan 11 hastanın 4'ü akciğer kanseri, 7'si akciğer dışı malignite tanılıdır. ** Astım ve KOAH tanısı olan hastalar incelenirken bir kısım hastaya İAH spesifik tanı öncesi astım ve KOAH tanısı konduğu, ileri inceleme sonrası astım ve KOAH olmadıkları görülmüştür. İAH spesifik tanı öncesi astım denen 14, KOAH denen 15 hasta mevcuttur.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, COVİD-19 PCR pozitifliği ile veya klinik-radyolojik olarak COVİD-19 enfeksiyonu tanısı almış hastalardır. Dahil edilen hastaların %86,8'i (n=125) COVİD-19 PCR pozitifliği ile tanı alırken %13,2 (n=19) hastaya klinik-radyolojik olarak tanı konmuştur.

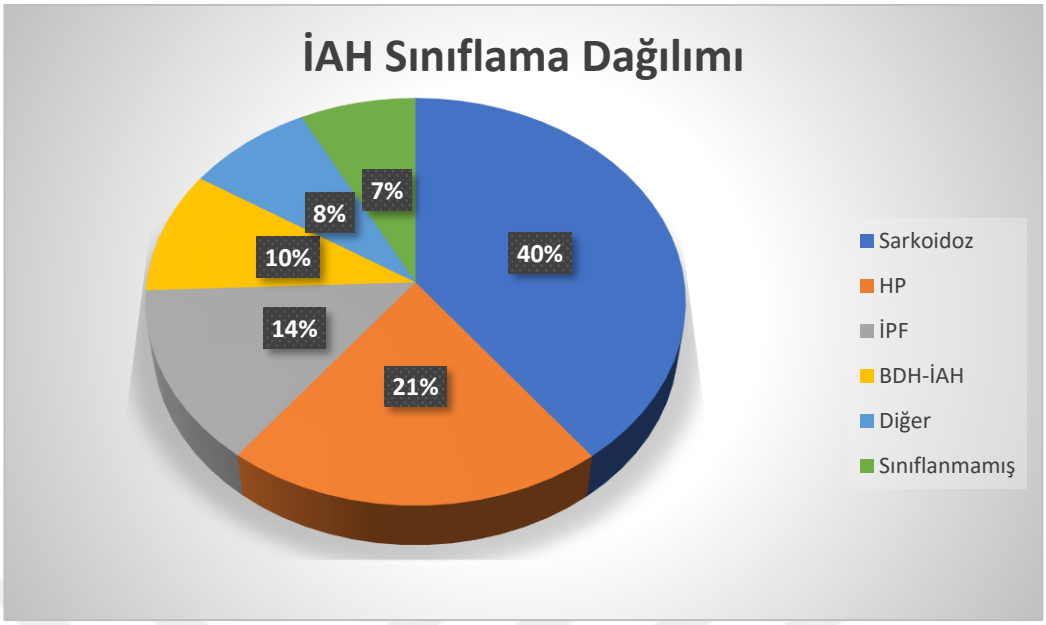
### 4.2. TANI SINIFLAMASI

İAH tanıları içinde 57 (%39,6) hasta sarkoidoz, 30 (%20,8) hasta HP, 20 (%13,9) hasta İPF, 14 (%9,7) hasta BDH-İAH, 11 (%7,6) hasta sınıflanmamış tip İAH ve 12 (%8,3) hasta da diğer (NSİP, DİP, KOP, kronik eozinofilik pnömoni (KEP), ilaç ilişkili akciğer, LAM, otoimmün (vaskülit) ilişkili İAH, PLHH) tanılı grup olarak yer almaktadır (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hastaların Tanılara Göre Dağılımı.

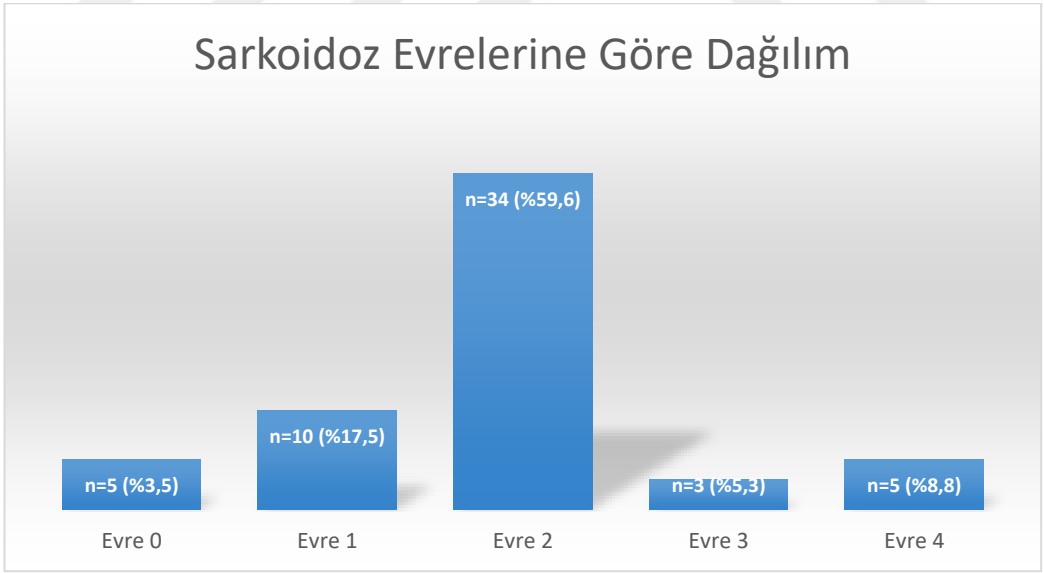
| **Tanı, n(%)** | **n=144** |
|---|---|
| Sarkoidoz | 57 (39,6) |
| Evre 0 | 5 (3,5) |
| Evre 1 | 10 (6,9) |
| Evre 2 | 34 (23,6) |
| Evre 3 | 3 (2,1) |
| Evre 4 | 5 (3,5) |
| HP | 30 (20,8) |
| İPF | 20 (13,9) |
| BDH İAH | 14 (9,7) |
| Diğer | 12 (8,3) |
| Sınıflanmamış | 11 (7,6) |

Hastaların İAH spesifik tanı alt gruplarına ve sarkoidoz grubunun evrelere göre dağılımı grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 6,7).




Sarkoidoz (n=57), HP (n=30), İPF (n=20), BDH-İAH (n=14), Sınıflanmamış tip İAH (n=11) ve Diğer (n=12).

**Şekil 6:** Hastaların İAH Sınıflama Dağılımı.




**Şekil 7:** Sarkoidoz Hastalarının Evrelere Göre Dağılımı.

### 4.3. İAH SPESİFİK TANI YÖNTEMİ

İnterstisyel akciğer hastalığı spesifik tanıları için çeşitli yöntemler kullanıldığı görülmüştür. Hastaların %28,5'i (n=41) cerrahi biyopsi (torakoskopik veya açık

akciğer biyopsisi) ile, %27,8'si (n=40) klinik-radyolojik bulgulara dayanılarak, %13,9'u (n=20) EBUS ile, %9'u (n=13) fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile yapılan iğne aspirasyonu (İA), TBB veya BAL yöntemi ile, yine %9'u (n=13) mediastinoskopi (MDX) yöntemi ile ve %9'u (n=13) diğer lenf nodu eksizyonu ile tanı almıştır. Daha çok interstisyel akciğer hastalıkları tanısında kullanılan kriyobiyopsi ile de 4 hastaya (%2,8) tanı konmuştur. Tanı yöntemlerine ilişkin veriler Tablo 12'de özetlenmiştir.

**Tablo 12:** İAH Tanı Yöntemlerine Göre Dağılım.

| **Tanı yöntemi, n(%)** | **n=144** |
|---|---|
| Cerrahi biyopsi | 41 (28,5) |
| Klinik-radyolojik | 40 (27,8) |
| EBUS | 20 (13,9) |
| FOB (BAL-TBB-İA) | 13 (9) |
| Mediastinoskopi | 13 (9) |
| Diğer lenf nodu eksizyonu | 13 (9) |
| Kriyobiyopsi | 4 (2,8) |

## 4.4. HASTALARIN ALDIKLARI İAH TEDAVİLERİ

İAH tanısına özel tedavi alan 93 hasta (%64,6) olup hastaların 76'sının (%52,8) GKS tedavisi aldığı görülmüştür. Fibrotik hastalık nedeniyle antifibrotik alan 18 (%12,5) hastanın 14'ünün (%9,7) pirfenidon ve 9'unun (%6,3) nintedanib kullandıkları ve 5 (%3,5) hastada da ilk olarak başlanan antifibrotik tedaviye yeterli yanıt olmaması ve/veya yan etki gelişmesi nedeniyle diğer antifibrotiğe geçildiği tespit edilmiştir. Bu hastalar ayrı ayrı zamanlarda her iki antifibrotiği de kullanmıştır. MTX, MMF, azatioprin, HCQ, siklofosfamid gibi immünmodülatör tedaviler diğer başlığı altında değerlendirilmiştir. Hastalardan 32'sinin (%22,2) bu gruptaki ilaçları kullandığı görülmüştür. Aldıkları İAH spesifik tedaviler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Sarkoidoz tanılı 57 hastanın 29 (%50,8)'unun, HP tanılı 30 hastanın 27 (%90)'sinin, İPF tanılı 20 hastanın 15 (%75)'inin, BDH-İAH tanılı 14 hastanın 12 (%85,7)'sinin, sınıflandırılmamış gruptaki 11 hastanın 2 (%18,2)'sinin ve diğer grup olarak sınıflandırılan 12 hastanın da 8 (%66,7)'inin primer hastalıklarına yönelik spesifik tedavi aldıkları görülmüştür.

**Tablo 13:** İAH Tanılarına Yönelik Aldıkları Spesifik Tedaviler.

| İAH spesifik tedavi alan, n(%) | 93 (64,6) |
|---|---|
| Glukokortikosteroid | 76 (52,8) |
| Diğer immünmodülatör tedaviler | 32 (22,2) |
| Azatioprin | 12 (8,3) |
| HCQ | 8 (5,6) |
| MMF | 7 (4,9) |
| MTX | 6 (4,1) |
| Diğer | 8 (5,6) |
| Antifibrotik | 18 (12,5) |
| Pirfenidon | 14 (9,7) |
| Nintedanib | 9 (6,3) |
| İkisi de | 5 (3,5) |

## 4.5. SOLUNUM FONKSİYON PARAMETRELERİ

Hastaların solunum fonksiyonlarına yönelik incelemede COVİD-19 enfeksiyonu geçirmeden önceki son 1 yıl içindeki spirometri ve difüzyon testleri, ile 6DYT değerlendirilmiş ve Tablo 14'te gösterilmiştir.

**Tablo 14:** Hastaların COVİD-19 Öncesi Son 1 Yıl İçindeki Solunum Fonksiyon Değerleri.

| Spirometri Testi, n=115 | Ortalama±SS (min-max) |
|---|---|
| FEV1 (L) | 2,23±0,86 (0,61-4,74) |
| FEV1 (%) | 80,22±22,52 (30-127) |
| FVC (L) | 2,70±1,03 (0,62-5,77) |
| FVC (%) | 79,87±21,98 (27-129) |
| FEV1/FVC | 82,61±18,57 (0,78-155) |
| **Difüzyon Kapasitesi, n=70** | |
| DLCO | 6,16±5,01 (1,35-32) |
| DLCO (%) | 57,61±21,26 (8-104) |
| **6 Dakika Yürüme Testi, n=70** | |
| 6DYT, m | 409,98±120,12 (54-615) |

## 4.6. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Hastaların COVİD-19 enfeksiyonu öncesi son 1 yıl içinde çekilmiş Toraks BT veya YÇBT bulguları incelendiğinde en sık radyolojik bulgunun sarkoidoz hastalarının çokluğuyla korele olarak mediastinal lenfadenopati (%53,5) olduğu

görülmüştür. Bunu buzlu cam dansitesi, traksiyon bronşektazisi, interlobüler septal kalınlaşma, retikülasyon, pulmoner nodül ve fibrozis izlemiştir. Aynı hastada birden fazla özelliğin de bulunduğu tüm radyolojik paternler aşağıda Tablo 15'te gösterilmiştir.

**Tablo 15:** Hastaların COVİD-19 Öncesi Son 1 Yıl İçinde Çekilen Toraks BT Bulguları.

| | n | % |
|---|---|---|
| Mediastinal Lenfadenopati | 77 | 53,5 |
| Buzlu Cam | 69 | 47,9 |
| Traksiyon Bronşektazisi | 65 | 45,1 |
| İnterlobüler Septal Kalınlaşma | 63 | 43,8 |
| Retikülasyon | 60 | 41,7 |
| Pulmoner Nodül | 55 | 38,2 |
| Fibrozis | 50 | 34,7 |
| Bal Peteği | 38 | 26,4 |
| Mozaik Perfüzyon | 31 | 21,5 |
| Amfizem | 15 | 10,4 |
| Kistler | 4 | 2,8 |

Hastaların COVİD-19 başvurularındaki Toraks BT bulgularını sınıflamada CORADS sınıflaması kullanılmıştır (77). BT'si olan ve ulaşılabilen 100 hasta mevcuttur. CORADS 6 hastaların sadece COVİD-19 PCR pozitifliğini içerdiğinden ve BT görüntülemesi önemsenmediği için sınıflamaya dahil edilmemiştir. BT'si olan ve ulaşılabilen 100 hastanın CORADS sınıflama bulguları Tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16:** Hastaların COVİD-19 Sırasındaki Toraks BT CORADS Sınıflaması.

| | n | % |
|---|---|---|
| **CORADS 1** | 24 | 24 |
| **CORADS 2** | 3 | 3 |
| **CORADS 3** | 16 | 16 |
| **CORADS 4** | 23 | 23 |
| **CORADS 5** | 34 | 34 |
| **Toplam** | **100** | **100** |

## 4.7. LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Hastaların COVİD-19 enfeksiyonu başvuru anındaki laboratuvar özellikleri incelendiğinde 108 hastanın kan hemogram ve biyokimya sonuçlarına ulaşılmıştır. Arter kan gazı (AKG) olan 50 hastanın sonuçlarıyla beraber Tablo 17'de belirtilmiştir.

Hastalara ait NLO (Nötrofil lenfosit oranı), BUN (böbrek üre azotu), LDH, CRP, ESR (Eritrosit Sedimentasyon Hızı), ferritin, fibrinojen, D-dimer seviyeleri normalin üzerinde olarak sonuçlanmıştır. Ayrıca tüm hastaların parmak ucu $O_2$ satürasyonu ortalaması %90 ve normalin altındadır.

**Tablo 17:** Hastaların COVİD-19 Sırasındaki Başvuru Laboratuvar Sonuçları.

| **Hemogram Değerleri** | **Ortalama±SS (min-maks)** |
|---|---|
| Hgb (g/dl) | 13,20±2 (5,30-19,50) |
| Hct (%) | 39,82±5,33 (27-59) |
| PLT ($10^3$/uL) | 254,60±84,18 (112-622) |
| Neu (cells/uL) | 6717,68±3774,64 (1800-23960) |
| Lenfosit (cells/uL) | 1578,33±852,78 (360-4880) |
| NLO | 5,63±5,23 (0,94-36,84) |
| **Biyokimya Değerleri** | |
| BUN (mg/dl) | 24,76±13,89 (7,48-99) |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,93±0,57 (0,38-6,05) |
| AST (U/L) | 35,51±40,6 (10-392) |
| ALT (U/L) | 30,71±44,73 (6-376) |
| LDH (U/L) | 383,30±192,10 (120-1361) |
| CRP (mg/l) | 48,56±58,53 (0,6-308) |
| ESR (mm/saat) | 42,13±25,45 (3-105) |
| Ferritin (ng/ml) | 274,76±299,32 (9,70-1883) |
| Fibrinojen (mg/dl) | 465,94±122,10 (232-775) |
| Troponin (ng/ml) | 0,02±0,063 (0-0,41) |
| D-Dimer (mg/l) | 1,20±1,92 (0,01-16,48) |
| **AKG Değerleri** | |
| pH | 7,45±0,05 (7,36-7,56) |
| $pO_2$ (mm-Hg) | 49,99±10,07 (27-73,4) |
| $pCO_2$ (mm-Hg) | 36,55±7,28 (23-54) |
| $HCO_3$ (mmol/l) | 24,71±3,15 (16-32) |
| **Parmak Ucu $O_2$ Satürasyonu (%)(n=144)** | 90,63±8,44 (55-99) |

## 4.8. COVİD-19'DA YATIŞ DURUMU VE ALDIKLARI TEDAVİLER

Hastaların 67'si (%46,5) ayaktan tedavi alırken 77 (%53,5) hasta yatarak tedavi almıştır. Hastane yatış oranı %53,5 olup 75 hastanın servis yatışı 27 hastanın YBÜ yatışı olmuş sadece 2 hasta acil başvurusu sonrası doğrudan yoğun bakıma nakledilmiştir. Tüm hastaların genel hastane yatış süresi ortanca 13 gün, servis yatış süresi ortanca 10 gün ve YBÜ yatış süresi ortanca 8 gün olarak bulunmuştur (Tablo 18). Ayrıca ölen hastaların yatış sonrası ölüme kadar geçen ortanca süre 17 gündür (IQR=22).

**Tablo 18:** Hastaların Yatış Durumları ve Süreleri.

| **Tedavi şekli, n(%)** | |
|---|---|
| Ayaktan | 67 (46,5) |
| Yatarak | 77 (53,5) |
| Servis | 75 (73,5) |
| YBÜ | 27 (26,5) |
| **Yatış süresi (ortanca) (IQR), gün** | |
| Servis | 10 (8) |
| YBÜ | 8 (16) |
| Toplam | 13 (11) |

Hastaların COVİD-19 enfeksiyonuna yönelik aldıkları ilaç tedavileri incelendiğinde; pandeminin başından bu yana uzunca bir süre hem dünyada hem de ulusal COVİD-19 rehberimizde kullanımı önerilen favipiravirin hastaların %66,2'sinde (n=92) kullanıldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalar sonrası GKS'lerin inflamasyonu baskılayıcı özelliği sayesinde COVİD-19 tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiş ve pulse şeklinde de uygulanmıştır. Hastaların %45,7'sinde (n=63) çeşitli dozlarda başlanarak GKS'lerin kullanıldığı görülmüştür. Diğer tedaviler daha az sıklıkta olmak üzere Tablo 19'da verilmiştir.

**Tablo 19:** Hastaların COVİD-19'da Aldıkları İlaç Tedavileri.

| **COVİD-19 tedavisi, n(%)** | |
|---|---|
| Glukokortikosteroid | 63 (45,7) |
| HQ | 23 (16,6) |
| Favipiravir | 92 (66,2) |
| Tosilizumab | 3 (2,2) |
| Remdesivir | 2 (1,5) |

Hastaların en sık aldıkları GKS çeşidi metilprednizolondur. Daha az sıklıkta kullanılan deksametazon, prednizolon ve deflazakort dozları için metilprednizolon eşdeğer dozu hesaplanmış ve kullanılan GKS dozları bu şekilde incelenmiştir. 24 hastada 250 mg metilprednizolon başlangıç tedavisi olarak kullanılırken bunu 20 hastada 40 mg metilprednizolon kullanımı izlemiştir. Diğerleri daha az sıklıkta olmak üzere Tablo 20'de belirtilmiştir. Hastaların aldığı COVİD-19'a yönelik metilprednizolon başlangıç dozu ortanca (min-maks) 80 mg'dır (16-1000).

Hastaların 76'sının (%52,8) İAH tanısına yönelik bir dönem GKS kullandığı görülmüştür. Bunlardan COVİD-19 esnasında GKS kullanan 49 (%34,8) hasta

mevcuttur. Yine eşdeğer metilprednizolon değerleri hesaplanarak 21 hastanın 4 mg metilprednizolon, 13 hastanın 8 mg, 9 hastanın 16 mg metilprednizolon rutinde kullandığı izlenmiş ve Tablo 20'de sunulmuştur. 49 hasta içinde ortanca (min-maks) metilprednizolon kullanım dozu 8 mg (2-40) olarak bulunmuştur.

**Tablo 20:** COVİD-19 Esnasında ve COVİD-19 Başlangıç Tedavisinde Kullandıkları GKS Metilprednizolon Eşdeğer Dozları.

| **COVİD-19'da GKS alan, n(%)** | **63 (45,7)** | **Rutin GKS alan, n(%)** | **49 (34,8)** |
|---|---|---|---|
| **Metilprednizolon Eşdeğer COVİD-19 Başlangıç Dozu, n(%)** | | **Rutin metilprednizolon Eşdeğer Dozu, n(%)** | |
| 16 mg | 1 (1,6) | 2 mg | 1 (2) |
| 32 mg | 3 (4,8) | 4 mg | 21 (42,9) |
| 40 mg | 20 (31,7) | 6 mg | 1 (2) |
| 80 mg | 11 (17,5) | 8 mg | 13 (26,5) |
| 160 mg | 2 (3,1) | 16 mg | 9 (18,4) |
| 250 mg | 24 (38,1) | 24 mg | 2 (4,1) |
| 500 mg | 1 (1,6) | 40 mg | 2 (4,1) |
| 1000 mg | 1 (1,6) | | |

Hastaların 138'inin COVİD-19 olduklarında aldıkları solunum desteği bilgisine ulaşılmış ve yarısı herhangi bir solunum desteği almamıştır. Hastaların %19,6'sı (n=27) nazal O2 tedavisi, %17,4'sı (n=24) invaziv mekanik ventilasyon (MV) tedavisi, %8'i (n=11) rezervuarlı maske O2 tedavisi, %2,9'u (n=4) noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi ve %2,1'i (n=3) de yüksek akışlı nazal O2 tedavisi almıştır. Aldıkları solunum destek tedavileri Tablo 21'de özetlenmiştir.

**Tablo 21:** Hastaların Solunum Desteği Alma Durumu.

| **Solunum desteği almayan, n(%)** | 69 (50) |
|---|---|
| **Solunum desteği alan, n(%)** | |
| Nazal O2 | 27 (19,6) |
| Rezervuarlı Maske O2 | 11 (8) |
| HFNO | 3 (2,1) |
| NIMV* | 4 (2,9) |
| MV | 24 (17,4) |

O2: Oksijen, HFNO: Yüksek akışlı nazal O2, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, MV: İnvaziv mekanik ventilasyon

*Hem NIMV hem de HFNO tedavisi aralıklı birlikte alanlar NIMV içinde değerlendirilmiştir.

## 4.9. COVİD-19 AŞI DURUMU

Aşı bilgisine ulaşılan 121 hasta içinde COVİD-19 enfeksiyonu geçirene kadar COVİD-19 aşısına sahip olma oranı %38,8'dir (n=47). Hastaların %61,7'si (n=29) Sinovac, %23,4'ü (n=11) BioNTech, %2,1'i (n=1) Turkovac ve %12,8'i (n=6) de bu aşılardan herhangi ikisi aşıya sahiptir. 2 hasta (%4,3) 4 doz aşılı, 17 hasta (%36,2) 3 doz, 17 hasta (%36,2) 2 doz ve 11 hasta (%23,4) tek doz aşılı olarak saptanmıştır. Aşağıda Tablo 22'de özetlenmiştir.

Herhangi bir COVİD-19 aşısına sahip olan 47 hastadan 2'sinin (%4,3) öldüğü tespit edilmiştir.

**Tablo 22:** COVİD-19 Aşı Bilgileri.

| | n | % |
|---|---|---|
| **COVİD-19 Aşısı** | | |
| Var | 47 | 38,8 |
| Yok | 74 | 61,2 |
| **Yapılan Aşı** | | |
| Sinovac | 29 | 61,7 |
| BioNTech | 11 | 23,4 |
| Turkovac | 1 | 2,1 |
| Herhangi İkisi | 6 | 12,8 |
| **Yapılan Aşı Doz Miktarı** | | |
| 1 | 11 | 23,4 |
| 2 | 17 | 36,2 |
| 3 | 17 | 36,2 |
| 4 | 2 | 4,3 |

## 4.10. MORTALİTE VE İLİŞKİLİ ANALİZLER

Hastaların yaşına bakıldığında; 65 yaş altındaki hastaların %11,2'sinin öldüğü, 65 yaş ve üstü hastaların ise %26'sının öldüğü, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,023$; $p<0,05$).

Hastaların cinsiyetlerine bakıldığında; erkeklerin %24,6'sının, kadınların ise %8,9'unun öldüğü görüldü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0,01$; $p<0,05$).

Tanılarına göre incelendiğinde; İPF olanların %35'inin, HP olanların %30'unun, BDH-İAH olanların %14,3'ünün, sınıflanmamış olanların %9,1'inin, Sarkoidoz olanların %1,8 diğer kategorisinde olanların %25'inin öldüğü ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,002$; $p<0,05$).

Sigara kullanım durumunda ise; sigara kullananların %19,3'ünün öldüğü, sigara kullanmayanların ise %11,5'inin öldüğü ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0,207$; $p>0,05$).

Hastaların herhangi bir ek hastalığa sahip olma durumunda; ölenlerin %20,6'sının herhangi bir ek hastalığı olduğu, %6,4'ünün herhangi bir ek hastalığa sahip olmadığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p=0,029$; $p<0,05$).

Ölen bütün hastaların hastanede yatışta öldüğü görülmüş ve hastane yatış sürelerinde hem servis yatışı hem de yoğun bakım yatış süresi olarak ölen grubun daha kısa süre yatışı olduğu fakat bu farkın sadece servis yatışı olanlarda istatiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir (Sırasıyla servis ve yoğun bakım $p=0,022$; $p<0,05$ ve $p=0,277$; $p>0,05$).

Hastaların bazı demografik özelliklerine ve hastane yatış durumlarına göre mortaliteye ilişkin analizler Tablo 23'te gösterilmiştir.

**Tablo 23:** Hastaların Bazı Demografik Özellikleri, Hastanede Yatışına İlişkin Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması.

| | | **Sağ Kalan** n=121 (%84) | | **Ölen** n=23 (%16) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **n** | **%** | **n** | **%** | **p** |
| **Yaş** | <65 | 87 | 88,8 | 11 | 11,2 | **0,023** |
| | ≥65 | 34 | 74 | 12 | 26 | |
| **Cinsiyet** | Kadın | 72 | 91,1 | 7 | 8,9 | |
| | Erkek | 49 | 75,4 | 16 | 24,6 | **0,010** |
| **Hastaların Tanıları** | Sınıflanmamış | 10 | 90,9 | 1 | 9,1 | **0,002** |
| | Sarkoidoz | 56 | 98,2 | 1 | 1,8 | |
| | İPF | 13 | 65 | 7 | 35 | |
| | HP | 21 | 70 | 9 | 30 | |
| | BDH İAH | 12 | 85,7 | 2 | 14,3 | |
| | Diğer | 9 | 75 | 3 | 25 | |
| **Sigara Kullanım Durumu** | Hayır | 54 | 88,5 | 7 | 11,5 | 0,207 |
| | Evet | 67 | 80,7 | 16 | 19,3 | |
| **Herhangi Bir Ek Hastalık** | Yok | 44 | 93,6 | 3 | 6,4 | **0,029** |
| | Var | 77 | 79,4 | 20 | 20,6 | |
| **Servis Yatış Süresi** | Ortalama±SS (min-maks) | 14,92±10,65 (4-60) | | 8,95±7,52 (1-32) | | **0,022** |
| **YBÜ Yatış Süresi** | Ortalama±SS (min-maks) | 17,5±14,54 (1-39) | | 11,33±11,25 (1-35) | | 0,277 |

Hastaların komorbiditelerine göre mortalite durumları incelendiğinde; HT ve kronik kardiyak hastalık durumunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p=0,019, p=0,015; p<0,05). DM, malignite, obezite, KBY, astım ve KOAH tanısı olanlarda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,289, p=0,076, p=0,927, p=0,962, p=0,517, p=0,617; p>0,05) (Tablo 24).

**Tablo 24:** Hastaların Komorbiditelerine Göre Mortalite Durumlarının Değerlendirilmesi.

| | | Sağ Kalan n=121 (%84) | | Ölen n=23 (%16) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **n** | **%** | **n** | **%** | **p** |
| **HT** | Yok | 69 | 90,8 | 7 | 9,2 | **0,019** |
| | Var | 52 | 76,5 | 16 | 23,5 | |
| **DM** | Yok | 87 | 86,1 | 14 | 13,9 | 0,289 |
| | Var | 34 | 79,1 | 9 | 20,9 | |
| **Kronik Kardiyak Hastalık** | Yok | 93 | 88,6 | 12 | 11,4 | **0,015** |
| | Var | 28 | 71,8 | 11 | 28,2 | |
| **Malignite** | Yok | 114 | 85,7 | 19 | 14,3 | 0,076 |
| | Var | 7 | 63,6 | 4 | 36,4 | |
| **Obezite** | Yok | 83 | 83,8 | 16 | 16,2 | 0,927 |
| | Var | 38 | 84,4 | 7 | 15,6 | |
| **KBY** | Yok | 116 | 84,1 | 22 | 15,9 | 0,962 |
| | Var | 5 | 83,3 | 1 | 16,7 | |
| **Astım** | Yok | 111 | 83,5 | 22 | 16,5 | 0,517 |
| | Var | 10 | 90,9 | 1 | 9,1 | |
| **KOAH** | Yok | 118 | 84,3 | 22 | 15,7 | 0,617 |
| | Var | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | |

Hastaların solunum fonksiyonları parametreleri ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; spirometri değerleri (%FEV1/FVC hariç), difüzyon kapasitesi ve 6DYT düşük olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu ve bu parametrelerden %FEV1, %FVC, %DLCO ve 6DYT değerlerinde farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,043, p=0,007, p=0,010, p=0,006; p<0,05). Aşağıda Tablo 25'te sunulmuştur.

Hastaların sağ kalanlar ve ölenler arasında CORADS sınıflama bulgularına bakıldığında CORADS 1 ve 2 sınıflamasında ölen hastanın olmadığı ölenlerin CORADS 3, 4 ve 5 sınıflamalarına ait olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,003; p<0,05) (Tablo 26).

**Tablo 25:** Hastaların Solunum Fonksiyonlarına Göre Mortalite Durumunun Değerlendirilmesi.

| | **Sağ Kalan** | **Ölen** | |
|---|---|---|---|
| | **Ortalama±SS (min-maks)** | **Ortalama±SS (min-maks)** | **p** |
| **FEV1, l** | 2,27±0,88 (0,61-4,74) | 1,94±0,68 (0,79-3,49) | 0,153 |
| **%FEV1** | 81,89±22,0 (30-127) | 69,27±23,64 (39-122) | **0,043** |
| **FVC, l** | 2,76±1,05 (0,62-5,77) | 2,28±0,86 (0,80-4,26) | 0,091 |
| **%FVC** | 82,0±21,1 (27-129) | 65,8±23,34 (34-115) | **0,007** |
| **%FEV/FVC** | 84,0±12,41 (49-155) | 88,73±14,7 (63-126) | 0,237 |
| **%DLCO** | 60,1±20,67 (17-104) | 40,78±18,18 (8-66) | **0,010** |
| **6DYT, m** | 425,02±108,92 (200-615) | 308,11±148,60 (54-475) | **0,006** |

**Tablo 26:** Hastaların CORADS Sınıflamasına Göre Mortalite Durumları.

| | | **Sağ Kalan** n=81 (%81) | | **Ölen** n=19 (%19) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **n** | **%** | **n** | **%** | **p** |
| **CORADS Sınıflandırması** | CORADS 1 | 24 | 29,6 | - | - | **0,003** |
| | CORADS 2 | 3 | 3,7 | - | - | |
| | CORADS 3 | 14 | 17,3 | 2 | 10,5 | |
| | CORADS 4 | 15 | 18,5 | 8 | 42,1 | |
| | CORADS 5 | 25 | 30,9 | 9 | 47,4 | |

Aşı bilgisine ulaşılabilen 121 hasta içinde aşı olan 47 hastanın 2'sinin (%4,3), aşısız 74 hastanın da 9'unun (%12,2) öldüğü ve aralarında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p=0,199; p>0,05).

Hastaların kan değerleri mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Hemoglobin, lenfosit, fibrinojen, D-dimer değerlerinde sağ kalanlar ve ölenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ferritin, CRP, AST, kreatinin ve LDH değerleri için sağ kalanlar ve ölenler arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0,010, p=0,000, p=0,003, p=0,010, p=0,001; p<0,05). Bazı kan değerleri ve mortalite karşılaştırmasına ilişkin analiz Tablo 27'de gösterilmiştir.

**Tablo 27:** Hastaların Mortalite Durumu ile Bazı Kan Değerlerinin Karşılaştırılması.

| | **Sağ Kalan** n=85 (%78,7) | **Ölen** n=23 (%21,3) | |
|---|---|---|---|
| | **Ortalama±SS (min-maks)** | **Ortalama±SS (min-maks)** | **p** |
| **Hgb (g/dl)** | 13,16±1,89 (5,3-16,5) | 13,33±2,40 (9,20-19,5) | 0,711 |
| **Lenfosit (cells/uL)** | 1636,47± 848,68 (360-4880) | 1363±851 (380-3460) | 0,065 |
| **Ferritin (ng/ml)** | 224,48 ± 223,75 (9,70-1037) | 441,4±438,8 (45-1883) | **0,010** |
| **Fibrinojen (mg/dl)** | 459,83±126,57 (246-775) | 483,94±109,20 (232-736) | 0,473 |
| **CRP (mg/l)** | 33,98 ± 39,47 (0,60-211) | 101,16 ± 82,77 (4,20-308) | **0,000** |
| **D-Dimer (mg/l)** | 1,10 ± 2,08 (0,01-16,48) | 1,50±0,87 (0,23-4,94) | 0,062 |
| **AST (U/L)** | 30,74±22,08 (10-157) | 53,17±75,77 (15-392) | **0,003** |
| **ALT (U/L)** | 26,42±29,86 (6-223) | 45,56±77,41 (6-376) | 0,150 |
| **Kreatinin (mg/dl)** | 0,91±0,61 (0,43-6,05) | 1,04±0,37 (0,38-2,12) | **0,010** |
| **LDH (U/L)** | 335,78±126,30 (120-790) | 517,60±272,04 (173-1361) | **0,001** |

Hastaların ölümüne neden olan risk faktörleri basit lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonuçları Tablo 28'de sunulmuştur. Yaş arttıkça ölüm riski 1,05 kat artmaktadır (p=0,009; p<0,05). Cinsiyete göre bakıldığında erkek cinsiyetin kadınlara göre ölüm riski 3,36 kat fazla görülmektedir (p=0,013; p<0,05). Ölüm riskinin İAH tanı süresi, $pO_2$ ve $pCO_2$ ile istatistiksel olarak anlamlı fark

belirlenmemiştir (sırasıyla p=0,099; p=0,908; p>0,05). Hipertansiyonu olanlarda ölüm riski 3,03 kat fazla saptanmıştır (p=0,023; p<0,05). Kardiyak hastalığı olanlarda ölüm riski 3,05 kat daha fazla olarak bulunmuştur (0,018; p<0,05).

**Tablo 28:** Bazı Değişkenlerle Yapılmış Regresyon Analizleri.

| | **OR (%95 CI)** | **p** |
|---|---|---|
| **Yaş** | 1,054 (1,013-1,096) | **0,009** |
| **Erkek cinsiyet** | 3.359 (1,287-8,767) | **0,013** |
| **İAH tanı süresi** | 0,990 (0,978-1,002) | 0,099 |
| **$pO_2$** | 0,997 (0,942-1,054) | 0,908 |
| **$pCO_2$** | 0,911 (0,834-0,996) | **0,040** |
| **HT** | 3,033 (1,163-7,908) | **0,023** |
| **Kardiyak Hastalık** | 3,045 (1,212-7,646) | **0,018** |

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; COVİD-19 enfeksiyonu geçiren interstisyel akciğer hastalığı tanılı hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, spesifik tanıları, solunum fonksiyon durumları, radyolojik görüntülemeleri, laboratuvar değerleri, aldıkları tedaviler incelenerek hastalarda mortalite durumu ve mortaliteyi etkileyen risk faktörlerinin gösterilmesi amaçlanmıştır. COVİD-19 enfeksiyonunun bazı kronik hastalıklarda olduğu gibi kronik akciğer hastalıklarında da artan mortalite riski ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hastalarda mortalite üzerine yapılan az çalışmadan biri olan araştırmamızda bu hasta grubunda mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen İAH tanılı hasta grubundaki COVİD-19 enfeksiyonu için mortalite oranı %16 saptanmış olup çalışmanın yapıldığı dönemdeki DSÖ verilerine göre tüm dünyada genel popülasyonda bu oran %1,2 iken ülkemizde tüm popülasyon için %0,7'dir. Drake ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli sadece hastaneye yatan İAH hastalarının dahil edildiği çalışmada mortalite oranı %49 olarak bulunmuştur (7). Araştırmamızla arasındaki bu farkın bu çalışmada hem sadece yatan hastaların dahil edilmesinden hem de çalışmanın pandeminin başlangıç döneminde yapılmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Hindistan'da tek merkezli 28 COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada mortalite oranı %35,7'dir (9). Bu çalışmada da hasta sayısı özellikle diğer İAH'lara göre daha iyi prognoz gösteren sarkoidoz hasta grubunun bizim çalışmamıza oranla belirgin az olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastalık alt gruplarına bakıldığında en yüksek mortalite oranının %35 ve İPF tanılı hastalara ait olduğu ve hastalık grupları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Sadece COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İPF hastalarının dahil edildiği çok merkezli yurt içi bir çalışmada bu oran %28,2'dir (8). Araştırmamızda fibrotik grubun da dahil olduğu HP hastalarında mortalite oranı %30, BDH-İAH grubunda %14,3 ve tüm evre pulmoner sarkoidozluların dahil edildiği grupta mortalite oranı %1,8 olarak bulunmuştur. İAH alt gruplarındaki mortalitedeki bu farklılık Drake ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sıralama göstermiştir (7). Pulmoner sarkoidoz tanılı COVİD-19 enfeksiyonu

geçiren hastalara yönelik yapılan bir çalışmada mortalite oranı %4,3 bir diğer çalışmada %7,4 olarak sonuçlanmıştır (11,98). Sarkoidozlu hastalardaki mortalite oranımız bu çalışmalara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Bu farklılığın bazı çalışmalarda daha küçük hasta gruplarının dahil edilmesi bazılarının da sadece yatan hasta gruplarını içermesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Daha yakın zamanda bir sarkoidoz kliniğinde prospektif olarak yapılmış çalışmada mortalite oranı %1,3 saptanmıştır (99). Bu çalışmada bizimkiyle benzer şekilde ayaktan ve yatan tüm hastalar dahil edilmiş ve mortalite oranı benzer sonuçlanmıştır. Sarkoidoza yönelik yapılan çalışmalarda pandeminin başlangıcından bu yana zamansal mortalite oranı azalma göstermektedir. Bu durum gerek aşılama gerekse COVİD-19'un virülansındaki değişkenlik nedenli olabileceğini düşündürmektedir. DSÖ verilerinde genel popülasyonda mortalitedeki azalma ile paralel olarak; sarkoidoz olgularında da mortalite oranı düşmektedir. Çalışmamıza hem yatan hasta hem de ayaktan hastalar dahil edildiği için sonuçların gerçek yaşam verilerini yansıtmada daha etkin olabileceğini düşünmekteyiz. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren BDH-İAH tanılı hastalara yönelik yurt içi yapılan bir çalışmada mortalite oranı çalışmamızla benzer olarak %17,5 bulunmuştur (10). COVİD-19 enfeksiyonu geçiren HP hastalarına yönelik spesifik bir çalışma olmamakla beraber tüm İAH'lara yönelik yapılan çalışmalarda da HP grubu çok az hasta sayısı içermektedir. Çalışmamıza 30 HP hastasının dahil edilmesi diğer çalışmalardan farklı yanıdır. Mortalite oranının İPF grubu kadar yüksek olmasının fibrotik HP oranının yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda hastaların yaş ortalaması 56,81 ± 12,64 yıl olarak bulunmuştur. Literatürde COVİD-19 enfeksiyonu geçiren sadece pulmoner sarkoidozlulara yönelik yapılan çalışmada 56,3 ± 13,2 yıl, sadece İPF'lileri içeren çalışmada 65±10 yıl ve tüm İAH tanılı hastaların dahil edildiği bir çalışmada 52±10 yıl, bir diğer İAH grubuna yönelik çalışmada 64±16 yıl olarak bulunmuştur ve araştırmalar arasında değişkenlik göstermektedir (5,8,9,11). Bu farklılığın hasta alt gruplarının görülme yaşından ve çalışmalara dahil edilme oranından kaynaklanabileceği ve çalışmamızda daha genç yaşta görülen sarkoidoz grubunun fazla olmasının yaş ortalamasını düşürdüğü düşünülmüştür.

COVİD-19 enfeksiyonuna yönelik yapılan çalışmalarda erkek cinsiyetin hem ciddi hastalık gelişimi hem de YBÜ yatışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mortalite üzerindeki sonuçlar değişkenlik göstermektedir (3). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %54,9'unu kadınlar, %45,1'ini erkekler oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu oran, dahil edilen hastalık alt grupları nedeniyle cinsiyet farklılığı göstermektedir. Sarkoidozun daha çok kadınlarda, İPF'nin ise erkeklerde ağırlıklı olarak görülmesinin bu farklılığı açıklayabileceği düşünülmüştür. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İPF hasta grubunun dahil edildiği çalışmada hastaların %71,7'sinin, grubunun yarısının İPF'li hastalardan oluştuğu çok merkezli bir diğer çalışmada da %68'sının erkek olduğu görülmektedir (7,8). George ve arkadaşlarının COVİD-19 enfeksiyonu geçiren pulmoner sarkoidozlulara yönelik yaptıkları derlemede kadın oranı %59,3, bizim araştırmamıza daha yakın olarak saptanmıştır (98). BDH-İAH da yine kadın ağırlıklı cinsiyet seçimi gösterir. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren BDH-İAH tanılı hastalara yönelik yapılan çalışmada kadın oranı %74'tür (10). Görece daha fazla kadın cinsiyette görülen HP tanılı COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastalara yönelik literatürde herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte araştırma popülasyonumuzun yaklaşık 1/5'i (%20,8) HP tanılı hastalardan oluşmaktadır. Çalışma grubumuzda sarkoidozluların diğer gruplardan daha fazla olmasının ve HP'lileri de diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda içermesinin bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Sigaranın pek çok hastalık için bir risk faktörü olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Sigara ile COVİD-19 arasındaki ilişki ise değişkendir. 2022 yılında 7141 çalışmanın taranarak ve 35.193 COVİD-19'lu hastanın dahil edildiği meta-analizde tüm popülasyonda, sigara öyküsü olmasının COVİD-19 mortalitesini artırdığı gösterilmiştir (100). Çalışmamızdaki hastaların %57,6'sının sigara öyküsü mevcut olup mortaliteye ilişkin analizlere bakıldığında sigara ile mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı çok daha geniş hasta grubunu içeren araştırmaların yapılmasının bu durumu değiştirebileceği düşünülmektedir.

COVİD-19 enfeksiyonu için yapılan birçok çalışmada altta yatan tıbbi komorbiditelerin ciddi hastalık gelişimi ve mortalite gelişiminde risk faktörü olduğu

gösterilmiştir. Yapılan geniş araştırmalarda en sık eşlik eden komorbiditeler HT, DM, kronik kardiyak hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve obezite şeklindedir. Yapılan geniş meta-analiz çalışmaları, bu komorbiditelerin özellikle ciddi hastalık gelişimi, artan yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3,4,101). COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hasta grubundan oluşan araştırmamızda hastaların eşlik eden komorbiditeleri %67,4 oranında ve en sık eşlik eden ek hastalık sırasıyla HT, obezite, DM ve kardiyak hastalık olarak bulunmuştur. Herhangi bir ek hastalığa sahip olanların mortalitesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Eşlik eden hipertansiyon ve kardiyak hastalığın İAH'lı hastalarda COVİD-19 için artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda 306 COVİD-19 geçiren İAH'lı hastanın dahil edildiği vaka-kontrol çalışmasında ve Hindistan'da yapılan tek merkezli yine COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH'lıları içeren araştırmada eşlik eden komorbiditelerin hiçbiri mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (6,9). Pek çok Avrupa ülkesinin dahil edildiği Drake ve ark. yaptığı çok merkezli sadece yatan hastaları içeren İAH-COVİD-19 çalışmasında yalnızca obezite artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (7). Paris'te yapılan 123 COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH tanılı hastanın dahil edildiği bir diğer çok merkezli çalışmada ise eşlik eden hipertansiyon, kalp-damar hastalığı, malignite ve pulmoner hipertansiyonun mortalite üzerinde artmış etkisi olduğu gösterilmiştir (5). Yurtiçi yapılan BDH-İAH grubu COVİD-19 çalışmasında da eşlik eden komorbidite ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (10).

İAH tedavisinde hastalık alt gruplarına göre tedavi modalitesi değişmektedir. İPF hastalarında antifibrotiklerin kullanımı ön plandadır. Diğer tüm İAH'lılarda başta GKS'ler olmak üzere çeşitli antiinflamatuvar tedaviler kullanılmaktadır. Araştırmamıza dahil edilen COVİD-19 geçiren İAH tanılı hastaların %35,6'sının interstisyel akciğer hastalığına yönelik herhangi bir spesifik tedavi almadığı saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaları alt gruplarına göre değerlendirdiğimizde ise 57 sarkoidoz tanılı hastanın 29'unun, 30 HP tanılı hastanın 27'sinin, 20 İPF tanılı hastanın 15'inin, 14 BDH-İAH tanılı hastanın 12'sinin, 11 sınıflandırılmamış gruptaki hastanın 2'sinin ve 12 diğer grup olarak sınıflandırılan hastanın da 8'inin primer hastalıklarına yönelik spesifik tedavi aldıkları saptanmıştır. İPF tanılı 15 ve HP tanılı 3 hasta olmak üzere fibrotik akciğeri olan hastaların 18'inin başlangıçta antifibrotik tedavi aldığı ve

antifibrotik tedavi alanların %50'sinin öldüğü görülmüştür (9/18). Antifibrotik kullanımının en çok özellikle fibrozisin ve yaygın parankim tutulumunun diğer İAH'lara göre belirgin olduğu İPF hastalarında kullanılıyor oluşu bu gruptakilerde artmış mortalite oranını açıklayabilir. Çalışmamıza dahil edilen tüm hasta grubunda en sık kullanılan spesifik tedavinin diğer tüm İAH tanılı COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastalara yönelik yapılan çalışmalarda olduğu gibi %52,8 ile GKS'ler olduğu saptanmıştır (76/144). Olguların bir kısmının COVİD-19 tanısı aldığı dönemde GKS kullandığı bir kısmının ise primer hastalığına yönelik daha önceki dönemde GKS kullandığı tespit edilmiştir. Ancak primer hastalıkları nedeniyle GKS ve/veya immünsüpresif tedavi alanların bu tedavileri ne zaman tamamladıklarına dair yeterli veri olmadığı için çalışmada sunulmamıştır. Primer hastalığına yönelik GKS kullanım öyküsü olan bu 76 hastadan COVİD-19 enfeksiyonu tanı anında GKS tedavisi altında olan 49 hastanın olduğu görülmüştür (49/76). Ölen 23 hastanın neredeyse yarısı COVİD-19 tanısı sırasında ortalama 9,5 mg/gün metilprednizolon eşdeğeri olmak üzere GKS tedavisi almaktadır (11/23). İnterstisyel akciğer hastalıklarında GKS tedavisi öncelikle klinik/radyolojik ve/veya fonksiyonel olarak daha kötü durumdaki olgularda önerilmektedir. Yapılan çalışmalardaki kronik GKS kullanımının COVİD-19 enfeksiyonu için risk faktörü olabileceği de göz önüne alındığında; çalışmamızda ölen olgularda GKS kullanım oranı yüksekliğinin hem bu hasta grubunun primer hastalıklarının daha ağır olmasına hem de kronik GKS kullanımının neden olabileceği immünsüpresyona bağlı risk artışından kaynaklanabileceği düşünülebilir. İAH alt tiplerine bakıldığında yapılan çalışmalarda COVİD-19 enfeksiyonu geçiren sarkoidozlu olgularda GKS kullanımının gerek hastalık gelişimini gerekse hastaneye yatış oranı ve mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (99). Araştırmamızda diğer immünsüpresif tedavi olarak sınıflandırılan grupta en sık azatioprin kullanıldığı görülmüştür. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren tüm İAH'lıların dahil edildiği çalışmada bu durum benzer olarak görülürken bir başka benzer çalışmada GKS sonrası en sık MMF kullanılmıştır (7,9). Çalışmamızda İAH spesifik tedavi alan hastaların %20,4'ünün öldüğü görülmüştür (19/93). Literatürde Drake ve ark. yaptığı çalışmada antifibrotik tedavi alan grubun %50'sinin öldüğü tespit edilmiş ve bu durum bizim çalışmamızda da benzer bulunmuştur; fakat tüm spesifik tedavi alan grupta mortalite oranı bizim çalışmamızdan daha yüksek olarak %47 saptanmıştır (7). Bu farklılık,

bizim çalışmamızdaki sarkoidoz hasta grubumuzun oransal fazlalığı ve ayaktan takip edilen nispeten daha iyi prognozlu olduğu düşünülebilen hasta popülasyonunun çalışmamıza dahil edilmiş olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

SFT ve DLCO; İAH tanısında, hastalığın prognoz ve şiddetini tayin etmede, izlemde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ve önemli katkıları olan testlerdir. İAH'da görülen solunum fonksiyon bozuklukları, patolojileri heterojen bir grup hastalık olduğundan farklılık gösterse de temel olarak görülen bozukluk restriktif tipte solunum bozukluğudur (30). Çalışmamızdaki hastaların son 1 yıl içindeki yapılan SFT bulgularından %FVC ve %DLCO değerleri sırasıyla 79,87±21,98 ve 57,61±21,26 olarak sonuçlanmıştır. Çilli ve ark. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren 46 İPF hastası ile yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde %FCV değeri 71,8±23,5 olarak bulunurken %DLCO değeri ise çalışmamızdan daha düşük olarak 44±17 bulunmuştur (8). Bu çalışmada alınan SFT bulguları çalışmamızla benzer şekilde COVİD-19 enfeksiyonu öncesi son başvuru olarak verilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalıklarında DLCO, en duyarlı test olup erken dönem hastalıkta DLCO'daki düşmenin ilk ve tek gözlenen değişiklik olabileceği gösterilmiştir (31). DLCO'nun spirometriden daha önce bulgu vermesi ve İPF'de sarkoidozdan faklı olarak tüm hastalarda belirgin interstisyel alanda etkilenme olmasına bağlı olarak bizim çalışmamızda DLCO'nun daha yüksek olmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Bir diğer tek merkezli Dutt ve ark. yaptığı çalışmada ise %FVC ve %DLCO değerleri sırasıyla ortalama 59,64±9,86 ve 51,43±11,99 olarak verilmiş fakat bu çalışmadaki SFT bulgularının COVİD-19 tanı anındaki veriler olduğu görülmüş ve farklılığın buna bağlı olabileceği düşünülmüştür (9).

İAH'ta tedaviye yanıtı ve prognozu tayin etmede kullanılan bir diğer test 6DYT'dir (37). Hastalık ilerledikçe 6 dakika yürüme mesafesinin düştüğü gösterilmiş ve özellikle İPF hastalarında kısa yürüme mesafesi kötü prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır (102). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 70'inin 6DYT verisine ulaşılmış ve ortalama yürüme mesafesi 409,98±120,12 metre olarak sonuçlanmıştır. Çilli ve ark. İPF'lilerde yaptığı çalışma dışındaki çalışmalarda 6DYT'ne ilişkin veri mevcut değildir. Yine bu çalışmada sadece COVİD-19 geçiren İPF grubunu

içermesinden dolayı olabileceği düşünülmekle birlikte bizim çalışmamıza göre daha düşük ve 336±90 metre olarak saptanmıştır (8).

CORADS sınıflaması, COVİD-19 enfeksiyonunda akciğerdeki radyolojik bulguların spesifik olmaması nedeniyle radyologlar tarafından geliştirilmiş sınıflamadır. CORADS 6, COVİD-19 PCR pozitifliğini belirttiğinden Toraks BT'sine ulaşılan 100 hasta değerlendirilirken CORADS 6 kapsam dışı bırakılmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık ¼'ünde akciğer bulgularında normal veya enfeksiyon dışı bulgulara rastlanmış ve bu hastalar CORADS 1 olarak değerlendirilmiştir. Tipik COVİD-19 bulguları olan grup CORADS 5 olarak tanımlanmış ve %34 olarak en fazla orana sahip gruptur. İnterstisyel akciğer hastalığının yaygın akciğer tutulumuna COVİD-19 bulgularının eklenmesi sonucu ayrım yapmanın güçleşmesi nedeniyle sırasıyla belirsiz/orta ve kuşkulu/olası olarak değerlendirilen CORADS 3 ve 4 olarak sınıflandırılan hastalar %39 oranında saptanmıştır (sırasıyla %16 ve %23). İAH tanılı hastalarda COVİD-19 mortalitesini inceleyen çalışmalarda CORADS sınıflamasına ait veri olmamakla birlikte COVİD-19 enfeksiyonunda beklendiği üzere akciğer tutulumu olanlarda mortalitenin yüksek olacağı aşikardır.

Genel popülasyonda COVİD-19 enfeksiyonunda hastane yatış oranı değişkenlik gösterse de DSÖ verilerine göre %10-15'ler civarındadır (103). Çalışmamızda hastane yatış oranı %53,5, yatanların içinde yoğun bakım ihtiyacı olanların oranı %35 (27/77) hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların servis yatış süresi ortanca 10 gün, YBÜ yatış süresi ortanca 8 gün ve genel hastane yatış süresi ortanca 13 gün saptanmıştır. Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında COVİD-19 enfeksiyonuna sahip 46 İAH'lı hastada yapılan bir çalışmada hastane yatış oranı %74 ve YBÜ ihtiyacı oranı %47 olarak saptanmıştır (6). Pandeminin başında yapılmış olmasının hem hastane yatışı hem de YBÜ yatışını artırdığını düşünmekteyiz. İPF'lilere yönelik yapılan bir çalışmada hastane yatış oranı %52,2 iken YBÜ ihtiyacı gelişen hasta oranı %66,7 olarak bulunmuştur (8). Yine aynı çalışmada genel hastane yatış süresi ortanca 10 gün, YBÜ yatış süresi ortanca 8 gün ve çalışmamızla benzer olarak sonuçlanmıştır (8) Bir diğer İPF'lilere yönelik yapılan çalışmada hastane yatış oranı %44,2, YBÜ yatış oranı %21,9 olarak saptanmıştır (104). COVİD-19 geçiren

954 pulmoner sarkoidoz hastasıyla yapılan çok merkezli bir diğer çalışmada hastane yatış oranı %19,4 iken YBÜ ihtiyacı oranı %6,9 bulunmuştur (11). Hem diğer İAH'lara yönelik yapılan çalışmalarda hem de bizim çalışmamızda belirgin şekilde sarkoidoz grubunda hem hastane yatış oranının hem de YBÜ yatış oranının daha düşük olduğu görülmüştür. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren İAH'lılarda çalışmalarla benzer şekilde hastane yatış oranı genel popülasyona göre yüksektir. İPF'li grupta mortalite oranı çok daha fazla olmasıyla korele olarak YBÜ ihtiyacı daha fazla olmaktadır. Çalışmamız bazı çalışmalarla benzer hastane ve YBÜ yatış oranı içerse de çalışmanın yapıldığı dönemin ve yapıldığı ülkenin bu oranları etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ölen hastaların yatış sonrası ölüme kadar geçen ortanca süre 17 gündür. Gallay ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre 8 gün, Dutt ve ark. çalışmasında 10,5 gün ve Esposito ve arkadaşlarının çalışmasında 3 gün olarak bulunmuştur (5,6,9). Bu 3 çalışma da tüm İAH grubu dahil edilerek yapılmış ve ölüme kadar geçen süre bizim çalışmamıza göre düşük saptanmıştır. Bu durum çalışmaların pandeminin ilk zamanlarında yapılmış ve o dönemde mortalitenin daha yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Aşı bilgisine ulaşılan 121 hasta içinde COVİD-19 enfeksiyonu geçirene kadar COVİD-19 aşısına sahip olma oranı %38,8 (n=47) olarak bulunmuştur. Bu hasta grubu içinde aşı olan 47 hastanın 2'sinin (%4,3), aşısız 74 hastanın da 9'unun (%12,2) öldüğü ve aralarında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Literatürde bu konuda çalışma yeterli olmamakla birlikte sadece sistemik otoimmün ilişkili İAH'lıların dahil edildiği bir çalışmada COVİD-19 enfeksiyonu için şiddetli hastalığa sahip olanların çoğunun aşısız olduğu gösterilmiştir (105).

Çalışmamızdaki hastalara ait kan parametrelerinden NLO (Nötrofil lenfosit oranı), BUN, LDH, CRP, ESR, fibrinojen, D-dimer seviyelerinin normal aralığın üzerinde sonuçlandığı görülmüştür. Kan parametrelerindeki bu yükseklik COVİD-19 enfeksiyonu için yapılmış çalışmalarla benzerdir (3,68,69). Kan parametreleri ile mortalite arasındaki ilişkiye baktığımızda çalışmamızdaki hastalara ait incelenen COVİD-19 başvuru anındaki hemoglobin, lenfosit, fibrinojen, D-dimer seviyeleri ile mortalite arasında ilişki bulunmazken ferritin, CRP, AST, kreatinin ve LDH değerlerinin İAH tanılı hastalarda COVİD-19 için artmış mortalite ile işkili olduğu

gösterilmiştir. COVİD-19 enfeksiyonunda mortaliteye yönelik çalışmalarda sonuçlar benzerlik göstermekle birlikte farklı olarak D-dimer ile mortalite arasında ilişki de saptanmıştır (69). Çalışmamıza benzer bir çalışmada COVİD-19 geçiren İAH tanılı hastalarda mortalite ile ilişki gösteren sadece D-dimer ve IL-6 bulunmuştur (9).

Çalışmamızdaki hastaların değişkenleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hastaların yaşlarına bakıldığında; 65 yaş ve üstü mortalite oranı istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ve bu durum hem normal popülasyonda hem de İAH'lılarda literatürle benzer olarak bulunmuştur. Cinsiyet ve mortalite ilişkisi incelendiğinde erkeklerin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla öldüğü görülmüştür. Bu durum COVİD-19'a bağlı ölümlerde yine hem normal popülasyondaki hem de İAH grubundaki literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Hastaların solunum fonksiyonları parametreleri ile mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; spirometri değerleri (%FEV1/FVC hariç), difüzyon kapasitesi ve 6DYT değerleri düşük olan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu ve bu parametrelerden %FEV1, %FVC, %DLCO ve 6DYT değerlerinde farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu konu hakkındaki kısıtlı çalışmalarda solunum fonksiyon testi ve difüzyon kapasite ile mortalite arasında ilişki değişkenlik göstermektedir. Gallay ve ark. COVİD-19 enfeksiyonu geçiren 123 İAH hastası ile yaptıkları çalışmada hem düşük FVC hem de düşük DLCO değerleri artmış mortalite ile ilişkili bulunurken Çilli ve ark. İPF hastalarıyla yaptıkları bir diğer çalışmada sadece DLCO/VA da mortalite ile ilgili anlamlı ilişki bulunmuştur (5,8). COVİD-19 geçiren tüm İAH'lıları içeren bir çalışmada FVC<%80'nin altında olmasının ve BDH-İAH grubunun dahil edildiği çalışmada FVC düşüklüğünün artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,10). COVİD-19 geçiren tüm İAH'lılar için yapılan iki çalışmada solunum fonksiyon testi ve difüzyon kapasitesi ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (6,9). İnterstisyel akciğer hastalıkları ön planda restriktif fonksiyon bozukluğu ile seyredebildiğinden ve hastalığın ağırlığı hakkında bilgi vermesinden dolayı İAH'lılarda COVİD-19 enfeksiyonu progresyonu ve mortalitesi açısından FVC ve DLCO değerlerinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatindeyiz. Literatürde şu anki verilerle İAH tanılı hastalarda 6DYT sonuçları ile COVİD-19 enfeksiyonu mortalite ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 6DYT daha kısa olan hastaların artmış mortalite ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Araştırmamızdaki

hastaların hastane yatış süreler inde hem servis yatışı hem de yoğun bakım yatış süresi olarak ölen grubun daha kısa süre yatışı olduğu fakat bu farkın sadece servis yatışı olanlarda istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Serviste takip edilen hastalarda ölüme neden olan COVİD-19'a ait durumun hızlı progrese olduğu ve buna bağlı olarak servisteki hastalarda ölenlerin daha kısa yattığı düşünülebilir.

Çalışmamızda mortaliteye neden olabilecek risk faktörleri regresyon analizi ile incelenmiştir. Yaş arttıkça ölüm riski 1,05 kat artmaktadır. Cinsiyete göre bakıldığında erkek cinsiyetin kadınlara göre ölüm riski 3,36 kat fazla görülmektedir. Ölüm riskinin İAH tanı süresi, $pO_2$ ve $pCO_2$ ile istatistiksel olarak anlamlı farkı belirlenmemiştir. Hipertansiyonu olanlarda ölüm riski 3,03 kat fazla görülmektedir. Kardiyak hastalığı olanlarda ölüm riski 3,05 kat daha fazla olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif oluşu gibi sınırlamaları vardır. Geriye dönük hastane bilgi sisteminden verisine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı kalmıştır. Özellikle aşı bilgisi, DLCO ve 6DYT verilerinde eksikliklerin olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda belirtilen tarihler arasında 144 İAH tanılı hasta çalışmaya dahil edilmişken, sürenin uzatılması ve olgu sayısının arttırılması ile çalışmanın gücünün arttırılabileceği aşikardır. Bu nedenle ileri araştırmaların planlanması bu hasta grubu için önem taşımaktadır.

# 6. SONUÇ

COVİD-19 geçiren İAH tanılı hastalarda az yapılmış çalışmalardan biri olan araştırmamızda bu hastalarda mortalite oranının DSÖ verilerine göre karşılaştırıldığında genel popülasyonun çok üzerinde olduğu gösterilmiştir. İAH spesifik tanıya göre mortalite oranı değişmektedir. İPF, HP gibi akciğerde fibrozisle seyreden İAH'lılarda COVİD-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite oranı %30-35 iken BDH-İAH tanılılarda %15 ve sarkoidoz gibi akciğer tutulumu heterojen olan İAH'lılarda mortalite oranı %1,8 ve genel popülasyonla benzer olarak bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve kronik kardiyak hastalığa sahip olma, düşük akciğer solunum fonksiyonu (%FEV1, %FVC, %DLCO ve 6DYT) olması mortalite için riski arttıran durumlardır. Yükselmiş ferritin, CRP, AST, LDH ve kreatinin seviyeleri COVİD-19 ile enfekte İAH tanılı hastalarda mortalite için belirteç olabilir.

# 7. KAYNAKLAR


1. Editörü B, Okutan O. GÖĞÜS HASTALIKLARI İçindekiler Bölüm 4: İnterstisyel ve İmmunolojik Akciğer Hastalıkları (Parankimal Akciğer Hastalıkları).
2. Eickelberg O, Selman M. Update in diffuse parenchymal lung disease 2009. Vol. 181, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010. p. 883–8.
3. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Vol. 8, Frontiers in Public Health. Frontiers Media S.A.; 2020.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
5. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, Lazor R, Rigaud P, Marchand-Adam S, et al. Risk factors for mortality after COVID-19 in patients with preexisting interstitial lung disease. Vol. 203, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2021. p. 245–9.
6. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, Putman RK, Fredenburgh LE, El-Chemaly SY, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: A case–control study. Vol. 202, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2020. p. 1710–3.
7. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease an international multicenter study. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Dec 15;202(12):1656–65.
8. Cilli A, Hanta I, Uzer F, Coskun F, Sevinc C, Deniz PP, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with IPF: A multi-center retrospective study. Respir Med Res. 2022 May 1;81.
9. Dutt N, Shishir S, Chauhan NK, Jalandra R, kuwal A, Garg P, et al. Mortality and Its Predictors in COVID-19 Patients With Pre-existing Interstitial Lung Disease. Cureus. 2022 Aug 8;
10. Satış H, Ünsal Y, Tufan A. Covid-19 Course in Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease Patients. Van Medical Journal. 2022;29(3):332–6.

11. Hadi YB, Lakhani DA, Naqvi SFZ, Singh S, Kupec JT. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in patients with pulmonary sarcoidosis: A multicenter retrospective research network study. Respir Med. 2021 Oct 1;187.
12. American Thoracic Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias [Internet]. Available from: www.atsjournals.org
13. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Sep 15;188(6):733–48.
14. Sesé L, Khamis W, Jeny F, Uzunhan Y, Duchemann B, Valeyre D, et al. Adult interstitial lung diseases and their epidemiology. Vol. 49, Presse Medicale. Elsevier Masson s.r.l.; 2020.
15. Demirdogen Cetinoglu E. Interstitial Lung Disease Epidemiology in Turkey and the World. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2016 Jan 18;2(3):257–62.
16. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The Epidemiology of Interstitial Lung Diseases. Vol. 150, Am J Respir Crit Care Med. 1994.
17. Duchemann B, Annesi-Maesano I, de Naurois CJ, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. European Respiratory Journal. 2017 Aug 1;50(2).
18. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clinical Respiratory Journal. 2014 Jan;8(1):55–62.
19. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. Clin Chest Med. 2004 Sep 1;25(3):409–19.
20. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. Respir Res [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2022 Dec 2];19(1). Available from: /pmc/articles/PMC5824456/
21. Maher TM. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Pathobiology of Novel Approaches to Treatment. Clin Chest Med. 2012 Mar 1;33(1):69–83.
22. Chen ES, Moller DR. Etiology of Sarcoidosis. Clin Chest Med. 2008 Sep 1;29(3):365–77.
23. Koster MA, Thomson CC, Collins BF, Jenkins AR, Ruminjo JK, Raghu G. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults, 2020 clinical practice guideline: Summary

for clinicians. Vol. 18, Annals of the American Thoracic Society. American Thoracic Society; 2021. p. 559–66.

24. Editör Orhan Arseven K, Editör Yardımcıları Emel Kurt Oya İtil Doç Züleyha Bingöl Türk Toraks Derneği K. TEMEL AKCİĞER SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI TORAKS KİTAPLARI • SAYI 13 • OCAK 2020. 2020.
25. Thomson CC, Duggal A, Bice T, Lederer DJ, Wilson KC, Raghu G. 2018 Clinical practice guideline summary for clinicians: Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Dec 3];16(3):285–90. Available from: www.atsjournals.org.
26. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. European Respiratory Journal [Internet]. 2005 May 1 [cited 2022 Dec 3];25(5):915–27. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/25/5/915
27. Üniversitesi Tıp Fakültesi A, Hastalıkları Anabilim Dalı G. Difüz interstisyel akciğer hastalıklarına yaklaşım Oya KAYACAN. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2004;52(3):285–99.
28. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of Lung Auscultation. New England Journal of Medicine. 2014 Feb 20;370(8):744–51.
29. Gadre A, Highland KB, Mehta A. Reversible platypnea-orthodeoxia syndrome from ventilation-perfusion mismatch in interstitial lung disease: A novel etiology. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 3];13(1):137–8. Available from: www.atsjournals.org.
30. Kirkil G. What Is the Role of Pulmonary Function Tests in the Diagnosis and the Monitoring of the Interstitial Lung Disease? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2016 Jan 18;2(3):313–9.
31. Pulmonary Function Testing in Interstitial Lung Diseases. Respiration, 71(3), 209–213 | 10.1159/000077416 [Internet]. [cited 2022 Dec 4]. Available from: https://se/10.1159/000077416
32. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 Mar 3 [cited 2022 Dec 4];183(6):788. Available from: /pmc/articles/PMC5450933/
33. Saryal ES, Börekçi Ş. Türk Toraks Derneği Akciğer Difüzyon Kapasitesi Değerlendirme Uzlaşı Raporu 2022 Turkish Thoracic Society Consensus Report:

Interpretation of Pulmonary Diffusion Capacity [Internet]. Available from: www.toraks.org.tr

34. Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland SH, Wu R. Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2022 Dec 4];108(2):305–10. Available from: http://journal.chestnet.org/article/S0012369215446276/fulltext
35. GOREK DILEKTASLI A. Cardiopulmonary Exercise Tests and Field Tests. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi [Internet]. 2020 Aug 5;7(1):26–38. Available from: http://ghs.asyod.org/KonuDetayEng.aspx?ID=232
36. Ceylan E. Kardiyopulmoner egzersiz testleri Cardiopulmonary exercise testing. Journal of Clinical and Experimental Investigations J Clin Exp Invest [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 7];5(3):504–9. Available from: www.jceionline.org
37. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2022 Dec 7];166(1):111–7. Available from: www.atsjournals.org
38. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Radiology, 171(1), 111–116 | 10.1148/radiology.171.1.2928513 [Internet]. [cited 2022 Dec 4]. Available from: https://10.1148/radiology.171.1.2928513
39. Muller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. American Journal of Roentgenology [Internet]. 1991 [cited 2022 Dec 4];157(6):1163–70. Available from: www.ajronline.org
40. Basaran Demirkazik F. The Role of Radiology in Diagnosis and Follow-up of Interstitial Lung Diseases. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2016 Jan 18;2(3):291–312.
41. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Elicker BM, Leung JWT. High-resolution CT of the lung: Patterns of disease and differential diagnoses. Vol. 43, Radiologic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2005. p. 513–42.
42. Radiological Approach to Interstitial Lung Disease: A Guide for the Nonradiologist. Clinics in Chest Medicine, 33(1), 11–26 | 10.1016/j.ccm.2012.01.002.
43. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Antoniou KM, Bissell BD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):E18–47.

44. Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni EA. Pulmonary Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2017 Aug 1;38(4):437–49.
45. Kouranos V, Hansell DM, Sharma R, Wells AU. Advances in imaging of cardiopulmonary involvement in sarcoidosis. Vol. 21, Current Opinion in Pulmonary Medicine. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 538–45.
46. Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jaillet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. American Journal of Roentgenology [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 6];174(6):1751–7. Available from: www.ajronline.org
47. Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM. Challenges in pulmonary fibrosis · 4: Smoking-induced diffuse interstitial lung diseases. Thorax [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Dec 6];62(10):904. Available from: /pmc/articles/PMC2094243/
48. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful?
49. Leoncini B, Palatresi R. Transbronchial Lung Biopsy (A Technical Contribution). Dis Chest. 1968 Jun 1;53(6):736–42.
50. ANDERSEN HA, FONTANA RS, HARRISON EG. Transbronchoscopic Lung Biopsy in Diffuse Pulmonary Disease. Dis Chest. 1965 Aug 1;48(2):187–92.
51. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. [cited 2022 Dec 7]; Available from: http://thorax.bmj.com/
52. Keenan J. Tuberk Toraks 2019;67(4):300-306.
53. Akciğer İ, Tanısı H, Akciğer İ, Almada B, Ve V, Karşılaştırılması T. ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL INVESTIGATION Comparison of Thoracotomy and Videothorocoscopy for Taking Lung Biopsies in the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases. Turk Toraks Derg [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 7];14:59–63. Available from: www.toraks.dergisi.org
54. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Vol. 71, Respiration. 2004. p. 107–19.
55. Halkos ME, Gal AA, Kerendi F, Miller DL, Miller JI. Role of Thoracic Surgeons in the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Lung Disease. 2005;
56. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. Chest. 2005;127(5):1600–5.

57. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. [cited 2022 Dec 8]; Available from: http://thorax.bmj.com/
58. BAG R, KIYAN E. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi [Internet]. 2020 Aug 4;5(2):72–92. Available from: http://ghs.asyod.org/KonuDetayEng.aspx?ID=179
59. King J, Costabel U, Cordier JF, DoPico GA, DuBois RM, Lynch D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment: International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2000 [cited 2022 Dec 8];161(2 I):646–64. Available from: www.atsjournals.org
60. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
61. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
62. DSÖ Coronavirüs (COVID-19) Kontrol Paneli | Aşılama Verilerini İçeren DSÖ Coronavirüs (COVID-19) Panosu [Internet]. [cited 2023 Jan 27]. Available from: https://covid19.who.int/
63. Rocheleau GLY, Lee T, Mohammed Y, Goodlett D, Burns K, Cheng MP, et al. Renin-Angiotensin System Pathway Therapeutics Associated with Improved Outcomes in Males Hospitalized with COVID-19∗. Crit Care Med. 2022 Sep 1;50(9):1306–17.
64. Wu BB, Gu DZ, Yu JN, Yang J, Wang-Qin S. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. Infection, Genetics and Evolution. 2020 Oct 1;84:104485.
65. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1610–2.
66. Coronavirus [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3
67. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 18 November 2021. 2021.

68. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2020;14.
69. 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 Mar 28;395(10229):1054–62.
70. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=%C5%9Eiddetli%20COVID-19%20ile%20ili%C5%9Fkili%20laboratuvar%20%C3%B6zellikleri%20&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1108316726
71. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients with COVID-19. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 14];40:2539–47. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/ATVBAHA.120.314872.
72. Pneumonia in Korea. [cited 2022 Dec 14]; Available from: https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0132
73. ORIGINAL RESEARCH • THORACIC IMAGING. [cited 2022 Dec 14]; Available from: https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370
74. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. Am J Infect Control. 2021 Jan 1;49(1):21–9.
75. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of the American College of Radiology. 2020 Jun 1;17(6):701–9.
76. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. [cited 2022 Dec 14]; Available from: https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0
77. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. Radiology [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Dec 14];296(2):E97–104. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201473

78. Mmg L, der Pol van C, den Bruel VA, de Wijgert van J, Jaag D. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19 (Review). 2021 [cited 2022 Dec 14]; Available from: www.cochranelibrary.com
79. COVID-19: Teşhis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid%2019%20tan%C4%B1s%C4%B1&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2358377675
80. Döhla M, Boesecke C, Schulte B, Diegmann C, Sib E, Richter E, et al. Rapid point-of-care testing for SARS-CoV-2 in a community screening setting shows low sensitivity. Public Health. 2020 May 1;182:170–2.
81. Fakültesi T. Ankara Üniversitesi. 2020 [cited 2022 Dec 15]; Available from: www.medicine.ankara.edu.tr
82. Health Organization W. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2022. Available from: http://apps.who.int/bookorders.
83. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. A preliminary version of this article was published on. N Engl J Med [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 15];8:693–704. Available from: www.recoverytrial.net.
84. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A m, Preziosi M p, Sathi-yamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. The members of the writing and steering committees (. N Engl J Med. 2021;384:497–511.
85. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Respir Med. 2021 Aug 1;9(8):924–32.
86. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021 Feb 12;4(2).
87. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Díaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. [cited 2022 Dec 15]; Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2231
88. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas J, Abbas K, Abbas M, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-

label, platform trial and updated meta-analysis. The Lancet. 2022 Jul 30;400(10349):359–68.

89. Kübra DİNDAR DEMİRAY E, Durgun M, Oğuz Mizrakçi S, Devlet Hastanesi B, Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji E, Akdeniz Sağlık Vakfı Yaşam Hastanesi Ö, et al. SARS COV2 tedavisinde favipiravir yan etkilerinin araştırılması. Troia Med J [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 14];3(1). Available from: https://www.cdc.gov.
90. Med Sci TJ, Şimşek Yavuz S, Ünal S. Turkish Journal of Medical Sciences Antiviral treatment of COVID-19. [cited 2022 Dec 14]; Available from: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/
91. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Review Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase.
92. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.
93. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A m, Preziosi M p, Sathi-yamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. The members of the writing and steering committees (. N Engl J Med. 2021;384:497–511.
94. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.
95. Danışma B, Çalışması K. ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ.
96. COVID-19 ve VTE-Antikoagülasyon - Hematology.org [Internet]. [cited 2022 Dec 15]. Available from: https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation
97. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 May 1;18(5):1094–9.
98. George LJ, Philip AM, John KJ, George AA, Nayar J, Mishra AK, et al. A review of the presentation and outcome of sarcoidosis in coronavirus disease 2019. J Clin Transl Res [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 11];7(5):657–65. Available from: http://dx.doi.org/10.18053/jctres.07.202105.004
99. Baughman RP, Lower EE. COVID-19 infections in sarcoidosis: A prospective single center study of 886 sarcoidosis patients. Vol. 38, Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases. Mattioli 1885; 2021.
100. Patanavanich R, Siripoon T, Amponnavarat S, Glantz SA. Active Smokers Are at Higher Risk of COVID-19 Death: A Systematic Review and Meta-analysis. Nicotine & Tobacco Research. 2022 Apr 1;

101. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. Research [Internet]. 2020 Apr 19 [cited 2023 Jan 18];2020:1–17. Available from: https://doi.org/10.34133/2020/2402961
102. TÜRK TORAKS DERNEĞİ İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU 2018 [Internet]. Available from: www.turkthoracj.org
103. Global overview.
104. Naqvi SF, Lakhani DA, Sohail AH, Maurer J, Sofka S, Sarwari A, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis have poor clinical outcomes with COVID-19 disease: A propensity matched multicentre research network analysis. BMJ Open Respir Res. 2021 Aug 9;8(1).
105. Mena-Vázquez N, García-Studer A, Rojas-Gimenez M, Romero-Barco CM, Manrique-Arija S, Mucientes A, et al. Importance of Vaccination against SARS-CoV-2 in Patients with Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Autoimmune Disease. J Clin Med [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Jan 25];11(9):2437. Available from: /pmc/articles/PMC9106041/