



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN COVID-19
ENFEKSİYONUNA ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar Ozan SARAÇOĞLU

Ankara, 2023



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN COVID-19
ENFEKSİYONUNA ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yaşar Ozan SARAÇOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR

Ankara, 2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış olduğu katkılarında dolayı başta değerli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Y. Ozan SARAÇOĞLU

Ankara, 2023

ÖZET

Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçların Covid-19 Enfeksiyonuna Etkilerinin Retrospektif Olarak Araştırılması

İlk kez Aralık 2019 tarihinde tespit edilen yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2 etkeninin sebep olduğu COVID-19 hastalığı tüm dünyada pandemiye sebep olmuştur. Hastalık özellikle ileri yaş ve ek hastalıkları olan popülasyonda ciddi morbidite ve mortalite sebebidir.

Yapılan bu retrospektif çalışmada tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Merkez ve Ümitköy polikliniklerine, Türkiye'de pandeminin başlangıcı olarak kabul edilen 11 Mart 2020 ile 31 Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuran tip 2 diyabet tanısı bulunan 6430 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 431 vaka incelenmiştir. Hastalık şiddeti, hastaların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri; COVID-19 sebebi ile hastane yatış ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmaması, COVID-19 hastalığı öncesi, hastalık sırasında ve sonrasında kullandıkları antidiyabetik ilaç grupları, COVID-19 aşısı türü incelenmiştir.

Tip 1 diyabet tanısı olanlar, gestasyonel diyabet tanısı olanlar, yeni tanı konulan diyabet hastaları veya başvurudan önce 6 ay içinde diyabet tanısı konulmuş hastalar, diyabet tanısı konulduğu halde ilaç kullanmayanlar ve son 6 ay içerisinde ilaç tedavisinde değişiklik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, Başkent Üniversitesi medikal bilgi sisteminde verileri yetersiz olan veya telefonla ulaşılamayanlar ve e-Nabız verilerine ulaşılamayanlar veya bu verilere ulaşılması için rıza göstermeyen hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

Sülfonilüre tedavisi alanların %48'inde dispne görülürken, almayanların %23'ünde dispne saptandı ($p=0,010$). Dispne için çoklu lojistik modelinde, sülfonilüre ve HbA1c düzeyi değişkenleri analiz edilmiştir. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda sadece sülfonilüre değişkeni anlamlı bulunmuştur. Dispne riski; sülfonilüre kullananlarda kullanmayanlara göre 3,146 kat fazladır.

Çalışmamızda anti-diyabetik ilaç gruplarının hastalık seyrine veya ağırlığına olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca enfeksiyon sırasında, sülfonilüre grubu ilaçların daha dikkatli kullanılmasını, gerektiğinde doz azaltılmasını veya kesilmesini,

bu kararın da hastanın iştah-oral alım durumu ve kan glikoz takibine göre verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın konusu hala birçok açıdan aydınlatılmayı bekleyen, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulan bir alan olup iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar ile antidiyabetik ajanların COVID-19 kliniğinde olumlu ve olumsuz etkileri incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diabetes Mellitus, COVID-19, antidiyabetik ilaçlar

ABSTRACT

Retrospective Investigation of The Effects of Diabetes Medicines on COVID-19 Infection

COVID-19 disease, caused by a new coronavirus, SARS-CoV-2, which was first detected in December 2019, has caused a pandemic all over the world. The disease has caused serious morbidity and mortality, especially in the population with advanced age and additional diseases.

In this retrospective study, it was aimed to examine the effects of drugs used in the treatment of type 2 diabetes on COVID-19 infection.

In the study, 431 cases meeting the inclusion criteria of 6430 patients with type 2 diabetes who applied to Başkent University Ankara Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Department Center and Ümitköy polyclinics between March 11, 2020, which is considered as the beginning of the pandemic in Turkey, and July 31, 2021, were examined. Disease severity, demographic, clinical and laboratory characteristics of patients; the need for hospitalization due to COVID-19, the need for follow-up in the intensive care unit, the need for mechanical ventilation, the antidiabetic drug groups used before, during and after the COVID-19 disease, the types, and doses of the COVID-19 vaccine, the short and long-term after recovery from the disease period complications were examined.

Patients with a diagnosis of type 1 diabetes, those with a diagnosis of gestational diabetes, newly diagnosed diabetes patients, or patients who were diagnosed with diabetes within 6 months before admission, those who did not use medication despite being diagnosed with diabetes, and those who had a change in medication in the last 6 months were excluded from the study. In addition, patients with insufficient data in the Başkent University medical information system or those who could not be reached by phone, and those whose *e-Nabız* data could not be reached or who did not consent to access these data were also excluded from the study.

While dyspnea was observed in 48% of those who received sulfonylurea treatment, 23% of those who did not receive it had dyspnea ($p=0.010$). In the multiple logistic model for dyspnea, sulfonylurea and HbA1c level variables were analyzed. As a result of multiple logistic regression analysis, only the sulfonylurea variable was found to be significant. risk of dyspnea; It is 3.146 times higher in sulfonylurea users than in non-users.

In our study, it was shown that the antidiabetic drug groups did not have a positive or negative effect on the course or severity of the disease. We think that sulfonylurea drugs should be used more carefully only during infection, dose reduction or discontinuation when necessary, and this decision should be made according to the patient's appetite and oral intake status and blood glucose monitoring.

The subject of our study is still a field that needs to be clarified in many ways and new studies are needed, and there is a need to examine the positive and negative effects of antidiabetic agents in the COVID-19 clinic with well-designed prospective studies.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, COVID-19, antidiabetic drugs

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. COVID-19 ve SARS-CoV-2	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Klinik Tablo	3
2.1.3. Tedavi	4
2.1.3.1. Aralık 2022 itibariyle kılavuzlarda yer bulan antiviral terapiler 5	
2.1.3.1.1. Remdesivir.....	5
2.1.3.1.2. Ritonavirle Güçlendirilmiş Nirmatrelvir (Paxlovid™) 6	
2.1.3.1.3. Molnupiravir	7
2.1.3.2. Aralık 2022 itibariyle kılavuzlarda yer bulan anti-SARS-Cov-2	
monoklonal antikorlar.....	8
2.1.3.2.1. Bebtelovimab.....	8
2.1.3.2.2. Tiksagevimab ve Cilgavimab.....	8
2.1.3.3. COVID-19 Konvelesan Plazma	8
2.1.3.4. Kortikosteroidler	9
2.1.3.5. İnterlökin-6 İnhibitörleri	11
2.1.3.6. Janus Kinaz İnhibitörleri.....	11
2.1.3.7. Antitrombotik Terapi	12
2.1.3.7.1. Kronik Antikoagülan ve Antiplatelet Tedavi.....	12
2.1.3.7.2. Tromboz için Antikoagülan Tedavi	12
2.1.3.7.3. Ayaktan Takip Edilen ve VTE Bulgusu Olmayan	
Hastalarda Antitrombotik Tedavi	13

2.1.3.7.4. Hospitalize Edilmiş, Gebe Olmayan, VTE Bulgusu Bulunmayan Yetişkinlerde Antitrombotik Tedavi.....	13
2.1.3.7.5. Düşük Akım Oksijen İhtiyacı Olan Ancak Yoğun Bakım Ünitesi Takibi Gerektirmeyen Hastalar	14
2.1.3.7.6. Yoğun Bakım İhtiyacı Olan ve Yüksek Akım Oksijen İhtiyacı Bulunan Hastalar.....	15
2.1.3.7.7. Gebelik ve Emzirme Durumları.....	15
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	16
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. Diabetes Mellitus İçin Tanı Testleri	17
2.2.3. T2DM’de Glisemik Hedefler	18
2.2.4. T2DM’de Tıbbi Beslenme Tedavisi	19
2.2.4.1. Genel Değerlendirme	19
2.2.4.2. Beslenme tanısı koyma ve hedef saptama	20
2.2.4.3. Beslenme müdahalesi, beslenme öz yönetim eğitimi.....	20
2.2.4.4. Tedavinin değerlendirilmesi	20
2.2.4.5. T2DM’de Egzersiz ve Fiziksel Aktivite	21
2.2.5. Diyabet Eğitimi.....	22
2.2.6. T2DM Tedavisinde Kullanılan İnsülin Dışı İlaçlar.....	22
2.2.6.1. Biguanidler	23
2.2.6.2. Sülfonilüreler	25
2.2.6.3. Glinidler	25
2.2.6.4. Tiazolidindion türevleri.....	26
2.2.6.5. Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri	27
2.2.6.6. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (Glp-1ra, Glp-1 analogları; Glp-1a).....	28
2.2.6.7. Sodyum-Glukoz Transporter İnhibitörleri	29
2.3. COVID-19 ve T2DM İlişkisi	30
2.4. COVID-19 ve OAD İlişkisi.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. Araştırma Projesi.....	33
3.2. Araştırmanın Amacı	33
3.3. Araştırmanın Tipi.....	33
3.4. Araştırmanın Evreni.....	33

3.5. Hastaların Seçimi.....	34
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Özellikler	39
4.2. Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Dağılımı	40
4.3. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Enfeksiyon Verileri.....	41
4.5. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Aşı Verileri	42
4.6. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Hastalığı Semptom Verileri	43
4.7. İlaçların Covid-19 Semptomları İle İlişkisi	43
4.8. Çalışma Popülasyonundaki Vakaların Komorbidite Dağılımı ve Komorbiditelerin Sars-Cov-2 Pcr Sonuçlarına Etkisi.....	47
4.9. Çalışma Popülasyonunda Sigara Ve Alkol Kullanım Durumuna Göre Covid Verileri	49
4.10. İlaçların Sars-Cov-2 Pcr Pozitifliğine Etkisi	50
4.11. Yalnızca Sars-Cov-2 Pcr Testi Pozitif Olan Hastalarda İlaçların Hastalığın Şiddeti Üzerine Etkileri	52
4.12. Tüm Çalışma Popülasyonunda (Tüm Sars-Cov-2 Pcr Negatif Ve Pozitif Vakalar) İlaçların Covid-19 Kliniği Üzerine Etkileri.....	59
4.13. Covid-19 Enfeksiyonu Sirasında Ve Sonrasında Verilen Tedaviler	64
4.14. Covid Enfeksiyonu Sebebi İle Yatış Süreleri	64
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	78
7. KAYNAKLAR.....	80

EKLER

Ek-1: T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvuru Formu

Ek-2 T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Çalışması Onay Elektronik Postası

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğEr bozuklukları kriterleri	17
Tablo 2.2. Gebelikte glisemik hedef değerlerin gebelik dışı bireylerdeki ile karşılaştırılması	19
Tablo 4.1. Tüm alışma popülasyonu genel zellikleri.....	39
Tablo 4.2. Kadın ve erkeklerin genel zellikleri	40
Tablo 4.3. Tüm alışma popülasyonunda kullanılan anti-diyabetik ilaçların dağılımı	41
Tablo 4.4. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre öksürük görülme oranları	43
Tablo 4.5. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre dispne görülme oranları	44
Tablo 4.6. Dispne için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları.....	45
Tablo 4.7. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre ateş görülme oranları	46
Tablo 4.8. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre artralji görülme oranları.....	46
Tablo 4.9. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre anosmi görülme oranları	47
Tablo 4.10. Komorbidite durumuna göre SARS-COV-2 PCR sonuç dağılımı.....	48
Tablo 4.11. Sigara ve alkol kullanımına göre SARS-CoV-2 PCR sonuç dağılımı	50
Tablo 4.12. Kullanılan antidiyabetik tedaviye göre SARS-CoV-2 PCR sonuç dağılımı* ..	51
Tablo 4.13. “SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği” için Tekli ve oklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	52
Tablo 4.14. Kullanılan anti-diyabetik ilaçların, hastalığın şiddeti üzerine etkileri ¹	53
Tablo 4.15. PCR (+) olanlarda, “Grip Benzeri”ne Karşılık “Diğer” Kategorisi için Tekli ve oklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.....	54
Tablo 4.16. Hastalığı ayakta geçiren COVID-19 hastalarında, kullanılan anti-diyabetik ilaçların hastalığın ağırlığı üzerine etkileri ¹	55

Tablo 4.17. Kullanılan anti-diyabetik tedavinin hastaneye yatış üzerine etkileri ¹	56
Tablo 4.18. PCR (+) olanlarda, ayakta takip edilen hasta kliniğine karşılık yatan hasta kategorisi için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları	57
Tablo 4.19. Tüm pnömoni geçiren hastalarda (ayaktan ve yatan), ilaçların yatış üzerine etkisi ¹	58
Tablo 4.20. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar ve hastalığı ayaktan geçirenler içinde (yatan hastalar dahil edilmemiştir), ilaçların hastalığın şiddeti üzerine etkileri. (Ayaktan PCR negatifler ve grip gibi geçirenler hafif hastalık, ayaktan pnömoni gibi geçirenler ağır hastalık olarak kabul edilmiştir).....	60
Tablo 4.21. Asemptomatik ve grip benzeri kliniğe sahip vakalara karşılık pnömoni için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları	61
Tablo 4.22. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar da dahil olmak üzere tüm çalışma popülasyonu içinde ilaçların yatış gereksinimi üzerine etkisi	62
Tablo 4.23. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar da dahil olmak üzere, tüm çalışma popülasyonu içinde, yatış gereksiniminden bağımsız, ilaçların hastalık şiddetine etkisi....	63
Tablo 4.24. Hospitalize edilen hastaların kullandıkları antidiyabetik ajanlara göre hastanede toplam kalış süreleri	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışma popülasyonunun COVID-19 hastalık verileri	38

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	Amerikan Diyabet Derneği (<i>American Diabetes Association</i>)
AFH	Anfraksiyone heparin
APG	Açlık plazma glukoz düzeyi
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
Cov	Koronavirüsler
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019, (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
CRP	C-reaktif protein
CYP	Sitokrom P450
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
DNA	Deoksiribo nükleik asit
DPP4i	Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (<i>Food and Drug Administration</i>)
GLP-1A	Glukagon benzeri peptit (<i>glucagon-like peptide-1</i>) agonisti
HbA1c	Glikolizlenmiş hemoglobin A1c
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (<i>high density lipoprotein</i>)
IL	İnterlökin
IV	İntravenöz
JAK	Janus Kinaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (<i>low density lipoprotein</i>)
MERS	Orta Doğu Respiratuvar Sendrom (<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>)
NIV	Non-invazif mekanik ventilatör
OAD	Oral antidiyabetik
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu (<i>Polymerase chain reaction</i>)
PG	Plazma glukoz düzeyi
PO	Peroral
PPAR	Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (<i>Peroxisome proliferator-activated receptors</i>)
SARS	Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>)
SARS-CoV-2	Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüs 2, (<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SC	Subkütan
SGLT-2i	Sodyum-glukoz transporter 2 inhibitörü
SU	Sülfonilüre
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
tGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
TZD	Tiazolidindion
UDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
VTE	Venöz tromboembolizm

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'de görülen pnömoni vakalarında yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Etken Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom Koronavirüsüne (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS-CoV) bezerliğinden ötürü SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış olup sebep olduğu hastalığa Koronavirüs Hastalığı 2019'nın (*Coronavirus Disease 2019*) kısaltması olarak COVID-19 ismi verilmiştir (1).

Yetişkinlerde COVID-19'un hastalık spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan hafif solunum yolu semptomlarına, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği şiddetli pnömoniye kadar değişir (2).

Hastaneye yatış, entübasyon ihtiyacı ve ölüm olarak kendini gösteren ciddi hastalık, herhangi bir yaşta sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ciddi hastalık riski en çok ileri yaştaki veya diyabet dahil altta yatan tıbbi komorbiditeleri olan erişkinlerde belirgindir (3).

COVID-19 tanısı alan diyabetli bireylerin yönetiminde birçok faktörün etki etmesi hangi hastada hangi tedavi seçeneklerinin uygulanması gerektiği ve hangi kriterlere dayanarak bu seçimin yapılması hala tartışma konusudur. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran, antidiyabetik tedavi kullanmakta olan Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tanılı hasta grubunda, COVID-19 enfeksiyon öyküsü olanların, kullanmakta oldukları antidiyabetik ilaçlar ile COVID-19 enfeksiyon seyri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 ve SARS-CoV-2

Koronavirüsler (CoV), tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Virüs üzerinde mızrak benzeri uzantılar bulunmaktadır. Bu uzantılar sebebi bu virüslere ile Latince taç anlamına gelen *corona* adı verilmiştir.

Virüs, *Coronaviridae* ailesinin *Orthocoronavirinae* alt ailesine dahildir. Koronavirüsler insanlara ek olarak evcil ya da vahşi yarasaya, domuz, köpek, kemirgen ve kuşlarda bulunabilmektedir.

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlara sebep olur. Genellikle toplum kökenli ve kendini sınırlandıran soğuk algınlığı gibi hafif enfeksiyonlara sebep olurken Orta Doğu Respiratuvar Sendrom (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) ve Ciddi Akut Respiratuvar Sendrom (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) gibi daha ciddi klinik tablolara da yol açabilir.

HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV gibi insandan insana bulaşabilen birçok koronavirüs alt tipi mevcuttur. Bu subtipler genellikle insanlar arasında yayılır ve soğuk algınlığı kliniğine sebep olur. Öte yandan hayvanlarda tespit edilen ve hayvanlardan insanlara bulaşıp ciddi hastalığa sebep olabilen alt tipler de görülmektedir. SARS-CoV etkeni binturong adı verilen misk kedilerinden, MERS-CoV etkeninin ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmıştır(1).

2.1.1. Epidemiyoloji

31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ofisi tarafından Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde bilinmeyen bir etiyolojiye bağlı pnömoni vakaları bildirilmiştir. Vakalardaki hastalık bulguları ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğerin pnömonik infiltrasyonları olarak bildirilmiştir. 7 Ocak 2020 tarihinde hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan yeni bir koronavirüs olduğu tespit

edilmiştir. Daha sonrasında hastalığa COVID-19, etkene ise SARS-CoV etkenine benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 adı verilmiştir(1).

Mart 2020 başlangıcı itibari ile dünya genelinde yüzden fazla ülkede COVID-19 bildirilmiş olup ülkemizdeki ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiştir(1).

Etken 21 Şubat 2023 tarihi itibari ile global olarak yaklaşık 757 milyon kişinin enfekte olmasına ve yaklaşık 6,8 milyon kişinin ölümüne sebep olurken, ülkemizde de yaklaşık 17 milyon kişinin enfekte olmasına ve 100 bin kişinin ölümüne yol açmıştır (4).

Tüm yaş grupları SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve ciddi hastalık açısından risklidir. Ancak ciddi COVID-19 hastalığı riski 60 yaş üstü kişilerde, bakım evinde kalanlarda ve ek hastalıkları (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları ve diğer immünsüpresif durumlar) olanlarda daha yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak ve Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığı laboratuvar tetkikleri ile kanıtlanmış 1,3 milyon vaka ile yapılan bir çalışmaya göre hastaların %14'ü hastanede takip edilmiş, %2'si yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş ve %5'i hayatını kaybetmiştir. Ek hastalığı olanlarda herhangi bir ek hastalığı olmayanlara göre ölüm 12 kat (%19,5 ve %1,6); hastaneye yatış 6 kat (%45,4 ve %7,6) daha fazla görülmüştür (5).

2.1.2. Klinik Tablo

Hastalık genellikle damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Ek olarak hasta bireylerin öksürük ve hapşırık yolu ile saçılan damlacıkların diğer bireylerin elleri aracılığıyla ağız, burun veya göz mukozasına teması ile de bulaşmaktadır. Respiratuvar sistem sekresyonlarında tespit edildiği için asemptomatik kişiler de bulaştırıcı olabilirler (1).

COVID-19 için inkübasyon süresinin temastan sonraki 14 güne kadar sürdüğü tahmin edilmekte olup medyan inkübasyon süresi 4 ile 5 gün arasındadır (6), (7), (8). Hastalık tablosu asemptomatik enfeksiyondan, akut respiratuvar distres sendromuna yol

açan pnömoni ve ölüme kadar değişebilmektedir. Çin’de COVID-19 hastalığı olan 72.314 hastada yapılan bir çalışmada vakaların %81’inin hafif (çalışmada pnömoni olmayan ya da hafif pnömoni olarak tanımlanmış), %14’ünün ciddi (dispne, solunum sayısının >30 solunum/dk, oksijen saturasyonunun < %93, arteriyel parsiyel oksijen basıncının inspire edilen oksijene oranının (PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg ve/veya 24-48 saat içerisinde akciğerin %50’den fazlasında infiltrasyon olması olarak tanımlanmış) ve %5’inin kritik (respiratuvar yetmezlik, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu ya da yetmezliği olarak tanımlanmış) olduğu saptanmıştır (9). Yukarıda belirtilen şikayet ve bulgulara ek olarak diyare, halsizlik, rinore, anosmi, boğaz ağrısı, karın ağrısı, anoreksi ve kusma da dahil birçok semptom bildirilmiştir.

COVID-19 hastalarının göğüs röntgen bulguları değişken olmakla birlikte bilateral multifokal opasiteler en sık görülen bulgudur. Göğüs bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde de bulgular çok çeşitli şekillerde görülmekle birlikte en sık bilateral periferik buzlu cam opasiteleri ve ilerleyen dönemlerde konsolidasyon alanları olarak görülmektedir (10).

Sık görülen laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, artmış aminotransaminaz, laktat dehidrojenaz, inflamatuvar belirteçler (örn. ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) seviyeleri ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (6), (11), (12).

COVID-19 birincil olarak pulmoner bir hastalık olmakla beraber kardiyak, dermatolojik, hematolojik, hepatik, nörolojik, renal ve diğer organ komplikasyonlarına sebep olduğunu gösteren veriler mevcuttur (13), (14), (15), (16), (17). Tromboembolik olay açısından en yüksek risk kritik COVID-19 hastalarında olmak üzere tüm COVID-19 hastaları risk altındadır (18). COVID-19 geçirenlerde uzun dönem sekeller üzerine çalışmalar devam etmektedir.

2.1.3. Tedavi

Ayaktan tedavi edilen hafif ve orta COVID-19 kliniğindeki hastalara semptomatik tedavi başlanmalıdır. Ciddi hastalığa ilerleme riski olan erişkin hastaların hospitalizasyon veya ölüm risklerini azalttığı gösterilmiş birçok antiviral tedavi seçeneği bulunmaktadır.

COVID-19 tedavisine yönelik antiviral terapiler çeşitli mekanizmalar ile viral replikasyonu engellemektedir. Bu mekanizmalar, SARS-CoV-2'nin hücre içine girmesinin engellenmesi, SARS-CoV-2'nin 3-kimotripsin benzeri proteaz enzim aktivitesini ve RNA-bağımlı RNA polimeraz enziminin inhibe edilmesi ve letal viral mutasyonların meydana gelmesini içerir (19), (20), (21).

Tedavi seçeneklerinin kullanımını destekleyen çalışmaların büyük çoğunluğu aşılanmamış kişilerle yapıldığı için aşılanmış vakalardaki tedavi etkinliği net değildir. Aşılanmış kişilere antiviral tedavi başlanıp başlanmama kararı klinik değerlendirme sonrasında verilmelidir. İleri yaş, en son aşı dozu üzerinden uzun zaman geçmesi (>4-6 ay), hastanın mevcut hastalıkları veya medikal tedavileri sebebi ile uygulanan aşılarla azalmış immün yanıt gibi durumlar göz önüne alınarak antiviral tedavi kararı verilmelidir (22).

Öncelikli olarak ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir (Paxlovid™) ya da remdesivir kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi seçeneklerine ulaşamadığı durumlarda ya da hastanın bu ilaçları kullanımının uygun olmadığı durumlarda ise bebtelovimab veya molnupiravir kullanılması önerilmektedir.

2.1.3.1. Aralık 2022 itibariyle kılavuzlarda yer bulan antiviral terapiler

2.1.3.1.1. Remdesivir

Remdesivir adenozin analogu olan bir nükleotid ön ilaçtır. İlaç, viral RNA bağımlı RNA polimeraza bağlanarak RNA transkripsiyonunu erken sonlandırır ve viral replikasyonu inhibe eder. Çalışmalarda remdesivirin SARS-CovV-2'ye karşı aktivitesi gösterilmiştir (23).

Güncel olarak Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarında ve hospitalize edilmemiş, hastalık progresyon riski yüksek olan hafif ve orta şiddetli COVID-19 hastalarında kullanımı onaylanmış olan tek antiviral ajan remdesivirdir.

PINETREE çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında 3 ardışık gün intravenöz (IV) remdesivir uygulamasının hospitalizasyon veya ölüm oranında %87'lik rölatif risk

azalması sağladığı gösterilmiştir (24). *In vitro* ve *in vivo* veriler sınırlı olmasına rağmen remdesivirin *Omicron* varyantına karşı da etkili olduğu düşünülmektedir (25).

Remdesivirin yan etkileri bulantı gibi gastrointestinal şikayetler, artmış transaminaz düzeyleri, protrombin zamanında uzama ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır (26). İlaç anafeksi gibi ciddi hipersensitivite reaksiyonlarının yönetiminin sağlanabileceği ortamlarda uygulanmalıdır. Hastalar infüzyon süresi boyunca ve infüzyondan sonra en az 1 saat gözlem altında tutulmalıdır.

Güncel olarak ilaç-ilaç etkileşimi çalışması mevcut olmadığı için bu yönde veri bulunmamaktadır.

2.1.3.1.2. Ritonavirle Güçlendirilmiş Nirmatrelvir (Paxlovid™)

Nirmatrelvir oral biyoyararlanımlı bir proteaz inhibitörü olup viral poliproteinlerin kesilmesini sağlayarak viral replikasyonda önemli rolü bulunan bir viral proteaz olan MPRO'ya karşı etkilidir (27). Bu ilacın insanları enfekte eden tüm koronavirüslere karşı antiviral etkisinin olduğu gösterilmiştir (28). Nirmatrelvir, güçlü bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ve farmakokinetik güçlendirici ajan olan ritonavir ile kombinlenerek Paxlovid™ adı verilmiştir.

Ritonavirle güçlendirilmiş nirmatrelvirin en sık yan etkileri ağızda metalik tat olması, diyare, hipertansiyon ve miyaljidir. Böbrek bozukluğu halinde nirmatrelvirin klirensi azalmaktadır. Orta dereceli renal bozuklukta (tahmini glomerüler filtrasyon hızı, tGFH 30-60 ml/dk ise) doz azaltılması önerilmektedir. Ritonavirle güçlendirilmiş nirmatrelvir hepatik yetmezliği olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Önceden var olan karaciğer hastalığı, karaciğer biyokimya test bozukluğu ya da hepatiti olan hastalarda dikkatle kullanılması önerilmektedir (29).

Özellikle ritonavir bileşeni sebebi ile bu kombinasyonun ciddi ilaç-ilaç etkileşimi bulunmaktadır.

2.1.3.1.3. Molnupiravir

Molnupiravir RNA virüslerine karşı geniş etkinliği bulunan bir ribonükleozid olan beta-D-N4-hidroksisitidin'nin (NHS) ön ilaç formudur. NHS'nin viral RNA-bağımlı RNA-polimerazlar tarafından alınımı viral mutasyonlara ve ölümcül mutajenezise neden olur (30), (31).

Molnupiravirin SARS-CoV-2'ye karşı potent antiviral etkinliği bulunmaktadır (32). Mutajenik bir ribonükleozid olmasından ötürü teorik olarak molnupiravirin insan hücreleri tarafından metabolize edilerek konakçı hücre DNA'sında mutasyonlara sebep olma riski mevcuttur. Molnupiravir *in vivo* hayvan deneylerinde mutajenite incelemesinde değerlendirilmiştir. Hayvan çalışmaları fetal gelişim anormalliğini göstermektedir (33). FDA, mevcut genotoksisite verileri ve 5 günlük tedavi süresi nedeniyle düşük genotoksisiteye sahip olduğu kararına varmıştır (34). Ek olarak, Molnupiravirin SARS-CoV-2 mutasyon hızı üzerine potansiyel etkileri açısından bazı endişeler bulunmaktadır.

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelevir (Paxlovid™) ve remdesivire ulaşamadığı ya da klinik olarak kullanılmadığı 18 yaşından büyük hastalarda, 5 gün boyunca Molnupiravir, günde iki kez, 800 mg peroral (PO) kullanımını önermektedir.

FDA önerisine göre doğurganlık potansiyeli olan cinsel olarak aktif bireylerde tedavi süresince ve tedaviden sonraki 3 ay boyunca kontrasepsiyon kullanımını önermektedir.

Molnupiravirin en sık yan etkileri eritem, döküntü, ürtiker gibi cilt reaksiyonları ve hipersensitivitedir (35).

Güncel olarak ilaç-ilaç etkileşimi çalışması mevcut olmadığı için bu yönde veri bulunmamaktadır.

2.1.3.2. Aralık 2022 itibariyle kılavuzlarda yer bulan anti-SARS-Cov-2 monoklonal antikorlar

2.1.3.2.1. Bebtelovimab

Bebtelovimab, SARS-CoV-2'nin *spike* proteinine bağlanan rekombinan nötralizan insan monoklonal antikorudur. *In vitro* çalışma verileri bebtelovimabın *Omicron* ve onun birçok alt varyantı da dahil olmak üzere geniş yelpazedeki SARS-CoV-2 varyantlarına karşı etkili olduğu lehinedir (36), (37).

Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir (Paxlovid™) ve remdesivirin ulaşamadığı ya da klinik olarak kullanılmadığı 12 yaşından büyük hastalarda semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içerisinde bebtelovimab uygulanması önerilmektedir (33).

Bebtelovimab anafilaksi gibi ciddi hipersensitivite reaksiyonlarının yönetiminin sağlanabileceği ortamlarda uygulanmalıdır. Hastalar infüzyon süresi boyunca ve infüzyondan sonra en az 1 saat gözlem altında tutulmalıdır.

2.1.3.2.2. Tiksagevimab ve Cilgavimab

Bu rekombinan insan anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorları *spike* proteinin reseptör bağlayıcı bölgesindeki örtüşmeyen epitoplara bağlanır. İlk olarak onaylanmış dozlar olan tiksagevimab 150 mg ve cilgavimab 150 mg dozları ile *Omicron* bazı alt varyantlarına karşı *in vitro* olarak etkinliğin düşük olarak saptanması üzerine FDA tarafından yapılan güncellemeler ile tiksagevimab 300 mg ve cilgavimab 300 mg dozları ile bu alt varyantlara karşı da etkinliğin sağlanması ön görülmektedir (38).

2.1.3.3. COVID-19 Konvelesan Plazma

Aşılama durumlarından bağımsız olarak COVID-19 geçirmiş kişilerin plazmalarında SARS-CoV-2'yi baskılayabilecek antikorlar bulunabilmektedir (39).

Yüksek titreli konvelesan plazma, şiddetli hastalığa ilerleme riski olan semptomatik hastalar (özellikle bağışıklığı baskılanmış olanlar) için COVID-19'a özgü tedavi diğer seçeneklere ulaşılamadığı durumlar için alternatif bir seçenektir (40).

COVID-19 konvelesan plazma uygulamasında görülen ciddi reaksiyon riski başka endikasyonla verilen plazma infüzyonlarına benzerdir. Bu riskler transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, anafilaksi reaksiyonlar, febril non-hemolitik reaksiyonlar, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, hipervolemi ve hemolitik reaksiyonlardır (41), (42).

2.1.3.4. Kortikosteroidler

Oksijen desteği ihtiyacı olan hastanede takip edilen COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid tedavisinin klinik iyileşme sağladığı birçok randomize çalışmada gösterilmiştir (43), (44). COVID-19 ile indüklenen sistemik inflamatuvar yanıtla gerçekleşen akciğer hasarı ve multisistemik organ disfonksiyonunu baskılayarak klinik faydayı sağladığı düşünülmektedir. Öte yandan oksijen desteği ihtiyacı olmayan hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımının faydası gösterilmemiş olup zarara sebep olabilmektedir (45), (46). Ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımını destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Hastane dışında teşhisi ve takibi güç olabilecek hiperglisemi, nöropsikiyatrik semptomlar, sekonder enfeksiyonlar gibi yan etkiler klinisyenleri endişelendirmektedir.

Bazı durumlarda, yetişkin hastalar oksijen desteği ihtiyacının devam etmesine rağmen taburcu olabilecek kadar stabillerdir. Bu uygulama RECOVERY çalışmasının yapıldığı dönemde yaygın olmaması sebebi ile oksijen desteği ihtiyacı olup taburcu edilen hastalarda taburculuk sonrasında deksametazon kullanımının devam edip etmeyeceği hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kortikosteroid kullanımı, saptanmasının ve izleminin zor olacağı durumlarda istenmeyen etkilere (örn. hiperglisemi, nöropsikiyatrik semptomlar, sekonder enfeksiyonlar) sebep olabilmektedir. Eğer bir hasta taburculuk sonrası kortikosteroid kullanmaya devam edecekse kortikosteroid kullanımına oksijen desteğinin verildiği sürece devam edilmelidir. Ancak toplam kortikosteroid kullanım süresi hastanede geçen süre de dahil olmak üzere 10 günü geçmemelidir. Yalnızca taburculuk öncesi bu tedaviyi iyi tolere edebilen hastalarda taburculuk sonrası kortikosteroidlere devam edilmeli

ve bu hastalar oksimetri ile izlenmeli ve sanal, evde bakım hizmetleri ile yakın takip edilmelidir.

Birleşik Krallık'ta yapılan RECOVERY çalışmasında standart tedaviye ek olarak 10 güne kadar günlük 6 mg deksametazon verilmiş olup yalnız standart tedavi alan hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 28 gün sonunda deksametazon verilen hastaların mortalite oranı daha düşük tespit edilmiştir. Mekanik ventilasyonla takip edilen veya oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda deksametazonun faydası gösterilmiş olup oksijen desteği ihtiyacı olmayanlarda ilacın yararı gösterilememiştir (45).

Birçok randomize çalışmada deksametazon dışında da hidrokortizon (47), (48) ve metilprednizolon (49), (50) gibi diğer sistemik kortikosteroidler incelenmiştir. Bu çalışmaların bir kısmı RECOVERY çalışmasının sonuçları açıklandıktan sonra sonlandırılmıştır. Devam ettirilen çalışmalarda vaka sayısı etkinliği değerlendirmek için yeterli görülmemektedir. Bu yüzden COVID-19 tedavisinde hidrokortizon ya da metilprednizolon kullanımını destekleyecek kanıtlar deksametazon kullanımı kadar yeterli değildir.

Ancak deksametazonun mevcut olmadığı durumlarda alternatif glukokortikoidler kullanılabilir. Günlük 6 mg deksametazona (oral ya da iv) eş değer dozda 32 mg metilprednizolon veya 160 mg hidrokortizon uygulanabilir (51).

Hastalar hiperglisemi, sekonder enfeksiyonlar, psikiyatrik etkiler ve avasküler nekroz gibi yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir. Sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda fırsatçı fungal enfeksiyonlar (mukormikozis ve aspergillozis gibi) ve latent enfeksiyonların (hepatit B, herpesvirüs, tüberküloz) reaktivasyon riski artabilir. İnhaler kortikosteroid kullanan hastalarda oral kandidiyazis gelişebilir (52), (53).

Deksametazon sitokrom P450 (CYP) 3A4 indüklediği için ilaç-ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmelidir.

2.1.3.5. İnterlökin-6 İnhibitörleri

İnterlökin (IL)-6 lenfosit, monosit ve fibroblast gibi birçok hücre tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile bronşiyal epitelyal hücrelerden IL-6 üretimi artmaktadır (54). COVID-19 ilişkili sistemik inflamasyon ve solunum yetmezliği artmış sitokin salıverilmesi ile ilişkili olabilir. Artmış sitokin düzeyi kan IL-6, C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin düzeylerinin artışı ile sonuçlanır (55), (56), (57).

IL-6 düzeyinin veya IL-6 etkilerinin düzenlenmesi ile COVID-19 süresinin ve ciddiyetinin azaltılabileceği ön görülmektedir. Oksijen desteği, yüksek akımlı oksijen, non-invazif ventilasyon veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve hastanede takip edilen COVID-19 hastalarında tocilizumab ve sarilumab kullanılmaktadır.

Tocilizumab ve sarilumab ciddi immünsüprese, yakın zamanda başka biyolojik immün düzenleyici ilaç uygulanmış, alanin transferaz düzeyinin normalin üst düzeyinin 5 katından fazla, gastrointestinal perforasyon riski yüksek, kontrol altına alınamamış ciddi bakteriyel, fungal ya da SARS-CoV-2 dışında viral enfeksiyonu, nötrofil sayısı <500 hücre/ μ L, platelet sayısı <50000 hücre/ μ L, tocilizumab ya da sarilumaba hipersensitivitesi bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tocilizumab ve sarilumab günlük 6 mg deksametazon ya da eş değer dozda bir kortikosteroid ile verilmelidir.

IL-6 inhibitörlerinin en sık yan etkileri karaciğer biyokimya testlerinde bozulmadır. Randomize çalışmalarda tek başına kortikosteroid tedavisi ile kıyasla sekonder enfeksiyon riskinde artışa sebep olmadığı gösterilmiştir. Ek olarak tocilizumab kullanımına bağlı bağırsak perforasyonu bildirilen vakalar mevcuttur (58).

2.1.3.6. Janus Kinaz İnhibitörleri

Baricitinib ve tafacitinib gibi Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarında klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. JAK inhibitörlerinin temel mekanizması sinyal iletimi, büyüme, hayatta kalma gibi vital hücresel fonksiyonlarında rol

oynayan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) proteinlerinin fosforilasyonunu engellemektir. Ek olarak özellikle baricitinibin viral endositozu engelleyerek direkt antiviral etkinliği olduğu ön görülmektedir (59).

RECOVERY ve COV-BARRIER çalışmalarında baricitinibin özellikle NIV ya da yüksek akımlı oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda sağ kalım faydası olduğu gösterilmiştir (60), (61).

STOP-COVID çalışmasında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan COVID-19 pnömonili hastalarda tofacitinib kullanımı incelenmiştir. Bu çalışmada ilacın sağ kalım yararı olduğu gösterilmiştir (62).

JAK inhibitörlerinin yan etkileri enfeksiyon, herpes virüs reaktivasyonu, myelosüpresyon, transaminaz yüksekliği ve nadiren gastrointestinal perforasyondur (63).

2.1.3.7. Antitrombotik Terapi

2.1.3.7.1. Kronik Antikoagülan ve Antiplatelet Tedavi

Güncel kılavuzlarda birçok durum için antikoagülan veya antiplatelet tedavi endikasyonları düzenlenmiştir. Halihazırda antikoagülan veya antiplatelet tedavi altında olan hospitalize edilmiş COVID-19 hastalarında ciddi kanama ya da başka kontrendikasyon olmadığı sürece mevcut tedavilerine devam edilmesi önerilmektedir (64).

2.1.3.7.2. Tromboz için Antikoagülan Tedavi

Diyagnostik görüntülemenin mümkün olmadığı ancak tromboembolik olay açısından yüksek klinik şüphenin olduğu COVID-19'lu hastalarda terapötik antikoagülasyon önerilmektedir.

COVID-19 tanısı olup ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, sürekli renal replasman tedavisi uygulanmakta olan ya da katater veya ekstrakorporeal filtre ilişkili trombozu bulunan hastalara, COVID-19 tanısı olmayan hasta gruplarında uygulanan standart kılavuzlar doğrultusunda, antitrombotik tedavi verilmesi önerilmektedir (65), (66), (67).

2.1.3.7.3. Ayaktan Takip Edilen ve VTE Bulgusu Olmayan Hastalarda Antitrombotik Tedavi

Başka bir endikasyon bulunmadığı ya da klinik bir çalışma kapsamında olmadığı sürece ayaktan tedavi edilen COVID-19'lu hastalarda VTE ya da arteriyel trombozu önlemek amacı ile antikoagülan ve antiplatelet tedavi vermesini önerilmemektedir (64).

ETHIC çalışmasında aşı uygulanmamış, ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında ciddi hastalık riski açısından en az 1 risk faktörü bulunan hastalara standart tedaviye ek olarak 21 gün boyunca 100 kg altında vücut ağırlığına sahiplerse günde tek doz enoksaparin 40 mg subkütan (SC); 100 kg üzerinde vücut ağırlığına sahiplerse günde çift doz enoksaparin 40 mg SC uygulanmıştır. Tromboembolik olay görülme oranının az olması sebebi ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Çalışmada antikoagülasyon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyon arasında (enoksaparin kolunda %11 vs. standart tedavi kolunda %11) anlamlı bir fark bulunmamıştır (56).

Güncel kılavuzlarda taburculuk sonrasında rutin VTE profilaksisine devam edilmesini önermemektedir (65), (66), (67).

2.1.3.7.4. Hospitalize Edilmiş, Gebe Olmayan, VTE Bulgusu Bulunmayan Yetişkinlerde Antitrombotik Tedavi

COVID-19 tanısı almamış hastalardaki endikasyonlar haricinde arteriyel trombozu önlemek amacı ile antikoagülan ya da antiplatelet tedavi verilmesi önerilmemektedir (53).

COVID-19 sebebi ile hastanede takip edilen 4297 vaka ile gerçekleştirilmiş bir gözlemsel çalışmada proflaktik antikoagülasyon tedavisinin faydaları incelenmiştir. 3627 hastaya hastaneye kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisinde proflaktik dozda antikoagülasyon uygulanmıştır. 30 günlük kümülatif mortalite oranları proflaktik antikoagülasyon uygulananlarda %14, uygulanmayanlarda %19 olarak bulunmuştur (HR 0.73; 95% CI, 0.66–0.81). Proflaktik dozda antikoagülasyon tedavisi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara kıyasla transfüzyon ihtiyacı olan ciddi kanama açısından anlamlı fark bulunmamıştır (HR 0.87; 95% CI, 0.71–1.05). Neticede bu çalışmada hospitalize edilen COVID-19 hastalarında proflaktik dozda antikoagülasyonun fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (68).

Herhangi bir kontrendikasyon bulunmaması halinde teröpatik dozda heparin tedavisi altında olmayan hastalara proflaktik dozda heparin uygulanmasını önerilmektedir. Hospitalize edilmiş hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ya da anfraksiyone heparin (AFH), daha kısa yarı ömrü ve etkisinin hızlıca geri döndürülebilir olması, parenteral uygulanabilmesi ve daha az ilaç-ilaç etkileşimi olması sebebi ile oral antikoagülanlara göre daha fazla avantaja sahiptir. Heparin kullanılması halinde DMAH AFH'ye tercih edilir.

Güncel olarak kritik olmayan hastalarda COVID-19 progresyonunu önlemek için antiplatelet tedavi kullanılmaması önerilmektedir.

2.1.3.7.5. Düşük Akım Oksijen İhtiyacı Olan Ancak Yoğun Bakım Ünitesi Takibi Gerektirmeyen Hastalar

RAPID ve HEP-COVID çalışmalarında normal değerlerin üst sınırının üzerinde D-dimer seviyelerine sahip, düşük akım oksijen desteği ihtiyacı olan ve artmış kanama riski olmayan hastalarda teröpatik dozda heparin kullanımını önermektedir (69), (70).

COVID-19'lu hastalarda teröpatik antikoagülan kullanımının kontrendikasyonları $<50 \times 10^9 /L$ platelet sayısı, <8 g/dL hemoglobin düzeyi, ikili antiplatelet tedavi ihtiyacı bulunması, son 30 gün içerisinde acil servis başvurusu ya da hospitalizasyon ihtiyacına sebep

olmuş kanama öyküsü, kanama bozukluğu öyküsü ya da kalıtılmış veya aktif kazanılmış kanama bozukluğudur (53).

2.1.3.7.6. Yoğun Bakım İhtiyacı Olan ve Yüksek Akım Oksijen İhtiyacı Bulunan Hastalar

Kontrendikasyon bulunmaması halinde VTE profilaksisi amacı ile profilaktik dozda heparin kullanılmasını önermektedir (51).

Ciddi vakalarda antiplatelet tedavinin verilir verilmemesi yönünde öneri verilmesi için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.1.3.7.7. Gebelik ve Emzirme Durumları

Gebelik hiperkoagüle bir durum olmasından ötürü hamile bireylerde tromboembolizm riski artmıştır (71). COVID-19'un bu riski daha da artırdığı yönünde yeterli veri bulunmamaktadır (51).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti, tromboproflaksi yönünde yeterli veri olmamasına rağmen, gebelerde COVID-19 olması halinde özellikle hospitalize edilmiş ciddi vakalarda profilaktik dozda antikoagülasyon uygulanmasını tavsiye etmektedir (72).

Hamilelik sürecinde D-dimer düzeylerinin fizyolojik olarak artmasından ötürü COVID-19 tanısı almış gebelerde VTE risk değerlendirmesinde D-dimer düzeyinin dikkate alınmaması önerilmektedir (73).

Gebe hastalara antikoagülasyon verilmesi halinde DMAH uygulanması önerilmektedir (67).

2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), çeşitli genetik ve çevresel etkenler sebebi ile pankreasta bulunan β hücre kitlesinde ve/veya fonksiyonunda kayıp sonucu insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler neticesinde hiperglisemi kliniğinin geliştiği bir kronik hastalıktır (74). Dünya genelinde tüm diyabet hastalarının yaklaşık %98'ini T2DM hastaları oluşturur (75).

T2DM hem yaygın görülmesi hem de sebep olduğu morbiditeler sebebiyle halihazırda tüm dünya için önemli bir halk sağlığı olmakla birlikte sıklığı da giderek artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF) verilerine göre dünyadaki diyabetli kişi sayısı 2011 yılında tahmini olarak yaklaşık 366 milyon iken, 2021 yılında yaklaşık 536 milyona ulaşmıştır ve UDF projeksiyonlarına göre hastalığın 2030 yılında tahmini olarak yaklaşık 642 milyon kişide görülmesi beklenmektedir. Türkiye UDF verilerine göre diyabet sıklığı en yüksek ülkeler arasında yer almaktadır (76).

Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin direnci zemininde bozulmuş β hücre insülin sekresyonu temel mekanizma olduğu görüşü hakimdir. Tip 2 DM'de insülin sekresyon defektleri, inflamasyon, metabolik stres ve genetik faktörleri sonucu gelişmektedir (77), (78), (79).

T2DM, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, çeşitli klinik tablolara yol açabilen bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın sebep olduğu akut ve retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler kronik komplikasyonlarından korunmak; gelişen komplikasyonların yönetimini yapmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi gerekmektedir (80).

Tüm diyabet tiplerinde hiperglisemi gelişimi benzer kronik komplikasyonlara yol açabilmektedir ancak progresyon hızları değişkenlik gösterir (81).

2.2.2. Diabetes Mellitus İçin Tanı Testleri

Yıllar içerisinde diyabet tanı ve sınıflandırılmasında önemli değişiklikler yapılmıştır. 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association, ADA*) yeni tanı ve sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır. 1999'da ise DSÖ küçük revizyonlarla bu kriterleri benimsemiştir (82), (83).

T2DM tanısı plazma glukoz kriterlerine göre konulur. Bunun için rastgele plazma glukoz düzeyi, açlık plazma glukoz düzeyi (APG), 75 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatindeki plazma glukoz düzeyi ve HbA1c düzeyi kullanılır (81).

Aşık ve ağır semptomların bulunması durumları bir kenara konulursa tanının doğrulanması amacı ile ilk testlerden sonraki bir gün aynı ya da farklı yöntemlerle tekrarlanması gerekmektedir. İlk incelemelerde iki farklı test yapılmış ve sonuçlar birbirleriyle uyumsuz ise anormal olan test tekrarlanmalı ve sonucun tekrar eşik değerin üstünde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır (81).

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)

**Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek riskli grup

Öğün zamanına bakılmaksızın günün herhangi bir zamanında yapılan kan şekeri ölçümüne rastgele PG ölçümü denilmektedir. Bu ölçümlerde PG değerinin 200 mg/dl ve

üzerinde saptanması halinde ölçüm yapılan kişide diyabet semptomları eşlik ediyorsa diyabet teşhisi konulur (84).

Klinik çalışmalar için OGTT son derece faydalı olsa da diyabetin tanısında rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak diğer yöntemler ile kesin tanı konulamamış, glukoz metabolizması bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır (85). Genellikle APG, 75 gram OGTT ve HbA1c tanısız taramada birbirlerine denktir. APG ve HbA1c ile kıyaslandığında 75 gram OGTT ile daha fazla bireye prediyabet ve diyabet tanısı konulur (86).

1997'de APG ve OGTT'nin parametreleri tanımlandığında yüksek HbA1c düzeylerinin artmış retinopati ile ilişkili olduğu saptanmış ancak güvenilir standardizasyon yapılamadığı için tanısız amaçlarla HbA1c kullanılması önerilmemiştir (85). Son yıllarda standardizasyon çalışmaları ve tanısız önemine dair kanıtların ortaya konulması ile HbA1c'nin de bir tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir.

ABD'de HbA1c ölçümlerinin standardizasyonu için altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likit kromatografi (*high performance liquid chromatography*, HPLC) yöntemine göre kalibre edilmiş olması ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP) tarafından sertifikalandırılmasını uygulamaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (*European Association for the Study of Diabetes*: EASD) ve UDF'nin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (84).

2.2.3. T2DM'de Glisemik Hedefler

T2DM'de glisemik hedeflerin değerlendirilmesinde açlık plazma glukozu (APG), 1. ve 2. saat postprandiyal plazma glukozu (PPG) ve glikolizlenmiş hemoglobin A1c (HbA1c veya A1C) kullanılmaktadır.

Tablo 2.2.'de özetlendiği üzere gebe olmayan çoğu erişkin için ciddi hipoglisemi olmadan HbA1c düzeyinin $\leq 7\%$ (53 mmol/mol), açlık plazma glukozunun (APG) 80-130 mg/dl aralığında, 2. Saat postprandiyal plazma glukozunun (PPG) <math>< 160</math> mg/dl olarak hedeflenmesi uygundur.

Öte yandan glisemik hedefler hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Beklenen yaşam süresi kısa, diyabet yaşının fazla olması, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonların veya ek hastalıkların bulunması ve uzun süredir kötü diyabetik kontrolü bulunması durumlarında glisemik kontrol hedefleri esnetilebilir. Bu durumlarda HbA1c hedefi %8,5'e kadar (68 mmol/mol) genişletilebilir (87).

Tablo 2.2. Gebelikte glisemik hedef değerlerin gebelik dışı bireylerdeki ile karşılaştırılması

	Hedef	Gebelikte
HbA1c	$\leq 7\%$ (53 mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<math>< 95</math> mg/dl
1. saat PPG*	-	<math>< 140</math> mg/dl** (tercihen <math>< 120</math> mg/dl)
2. saat PPG	<math>< 160</math> mg/dl	<math>< 120</math> mg/dl
*PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil) **Gebelerde öğün sonrası 1. saat PG takip edilmelidir. (APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Postprandiyal plazma glukoz)		

2.2.4. T2DM'de Tıbbi Beslenme Tedavisi

2.2.4.1. Genel Değerlendirme

İlk planda diyabetli bireye verilecek öneriler için diyabet tipi, komplikasyon varlığı, kan glukoz kontrolünü sağlama durumu, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, verilen medikal tedavi, 24 saatlik veya üç günlük besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, diğer hastalıkların varlığı ve tedavisi, beslenme davranışında yapması gereken muhtemel değişikliklere hazır olma durumu, motivasyonu vb. parametreler bireysel olarak değerlendirilir ve kaydedilir (88).

2.2.4.2. Beslenme tanısı koyma ve hedef saptama

Değerlendirme sonrasında beslenme davranışı ilişkili sorunlar tespit edilir. Uygun olmayan miktarda karbohidrat ve yağ alımı, öğünler arası değişkenlik göstere karbohidrat alımı, glisemik indeksi yüksek besinlerin sık tüketimi vb. şeklinde belirlenir. Tedavinin hedefi hem kan glukoz kontrolünü sağlamak olmalı hem de kan lipid profilinin ve vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak olmalıdır. Diyetisyen ve hasta tarafından bireysel tedavi hedeflerine yönelik hedefler belirlenir.

2.2.4.3. Beslenme müdahalesi, beslenme öz yönetim eğitimi

T2DM tedavisinin en önemli bölümünü beslenme müdahalesi oluşturmaktadır. Tedavi hastanın beslenme davranışlarının değiştirilmesine odaklanmalıdır. Hastaya uygun öğün planlama yöntemi belirlenmelidir. Sunulan öneriler prediyabetli veya diyabetlinin, bireysel gereksinimlerine, beslenme alışkanlıklarına, yaşam tarzına, gerekli değişiklikleri yapabileceğine ve değişime istekli olmasına uygun olmalıdır. Beslenme eğitimine diyabetli bireyle birlikte özellikle mutfak alışverişini yapan, yemeği hazırlayıp pişiren ve yemek servisini yapan aile bireyinin katılımının sağlanması diyabetli bireyin beslenme alışkanlıklarını değiştirmesine katkı sağlar (89).

2.2.4.4. Tedavinin değerlendirilmesi

Tedavi sürecindeki uygulamalar ve klinik sonuçlar değerlendirilerek olası sorunların saptanması ve çözümüne odaklanılmalıdır. Açlık ve tokluk kan glukozu değerleri ile besin tüketimi birlikte değerlendirilmelidir. Tanı ve tedavi hedefine uygun beslenme müdahalesi içeriğine karar verilerek gerekli öneriler ile birlikte beslenme öz yönetim eğitimi verilir ve hedefe ulaşım izlenir. Diyabetli bireyle yargısal olmayan bir iletişim kurmak, bireyin öz yönetimi ile ilgili sorunlarını bildirme direncini en aza indirmekte yardımcı olabilir (89).

2.2.4.5. T2DM'de Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Egzersiz, daha iyi glisemik kontrol, insülin duyarlılığı, kardiyovasküler iyilik hali ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir (90), (91), (92). Hem aerobik hem de direnç (güç) egzersizleri glukoz kontrolünde olumlu etkilere sahiptir (93). Kişiyeye özel hazırlanmış egzersiz programları ile HbA1c düzeylerinde %0,4 ile %0,9 arasında azalma sağlanmış olup bu iki egzersiz türünün kombinasyonlarında en büyük fayda sağlanmıştır (94), (89). Glisemik kontrolde iyileşme egzersiz sonrası hemen belirginken insülin direncindeki iyileşme 48 ile 72 saatten daha kısa sürmektedir.

Hastalara genellikle haftalık orta şiddette (maksimum kalp hızının %50-70'ine ulaşacak şekilde) 150 dakika ya da 75 dakika ağır (maksimum kalp hızının >%70'ine ulaşacak şekilde) egzersiz yapılması önerilir. Haftalık toplam egzersiz süresinin de egzersiz yapılmayan 2 ardışık gün olmamak kaydıyla haftanın en az 3 gününde uygulanması önerilir. Tıpkı diyet önerileri gibi egzersiz hedefleri, yöntemleri, şiddeti ve sıklığı hasta ile görüşülerek düzenlenmelidir. Eğitmen, egzersiz uzmanı, fizyoterapist ve sosyal hizmetler uzmanlarının rolü bu süreçte kritiktir. Klinisyenin temel rolü nöropati, nefropati, retinopati, vasküler hastalık gibi komplikasyonları araştırması ve hasta için en güvenli egzersiz yöntemini saptamasıdır. Rutin olarak her hastanın iskemik kalp hastalığı açısından değerlendirilmesi için stres testi yapılması önerilmemesine rağmen hastanın ayrıntılı anamnezi alınarak potansiyel bulgular değerlendirilmeli ve lüzumu halinde ileri testler yapıp önlemler alınmalıdır (92). Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskteki hastalar kısa periyotlarda ve düşük yoğunluktaki programlarla egzersize başlamalı ve tolere edebildikleri takdirde egzersizin süre ve yoğunluğu artırılmalıdır Hasta kardiyak disfonksiyon belirti ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir.

Diyabet komplikasyonlarının değerlendirilmesi zorunludur. Örneğin, proliferatif diyabetik retinopatisi mevcut olan bir hasta için yoğun aerobik ve direnç egzersizleri uygun değildir. Ciddi periferik nöropatisi olan hastaların egzersiz sırasındaki ayakkabı seçimi önemlidir. Egzersiz diyabetik renal hastalığı şiddetlendirmemekle birlikte akut olarak albuminüriyi artırarak geçici olarak albuminüri tayininde yanlış pozitifliğe sebep olabilir (95).

Düzenlenmiş bir egzersiz programına ek olarak hastalar sedanter geçirdikleri süreyi azaltma konusunda teşvik edilmelidir (96). Uzun süreli oturma sürecinde en az 30 dakikada bir kısa yürüyüş, direnç egzersizi ya da sadece ayağa kalkmak önerilmelidir.

2.2.5. Diyabet Eğitimi

Glisemik kontrolü sağlanan diyabet tanısı almış olan hastalar hekim, hemşire ve beslenme uzmanının dahil olduğu eğitim programlarına dahil edilmelidir. Ekipçe uygun görülen aralıklarla düzenli olarak eğitim tekrarlanmalıdır. Eğitim kapsamında kilo kaybını sağlayacak uygun diyet, fiziksel aktivite, antidiyabetik ilaçlarının ne zaman kullanılacağı, hastalık seyrince insülin gereksinimi olabileceği, eşlik eden sorunlarının diyabeti etkileyebileceği, hipogliseminin tanınması ve tedavisi, vasküler komplikasyonların tanınması ve tedavisi, ayak bakımı, araya giren hastalıklar ile diyabet regülasyonun değişebileceği, üreme çağındaki kadın diyabetlilerin uygulayabileceği kontrasepsiyon yöntemleri ve gebelikte glisemik kontrol hakkında bilgi verilmelidir (88).

2.2.6. T2DM Tedavisinde Kullanılan İnsülin Dışı İlaçlar

T2DM daha çok erişkin yaşlarda başlayan ve başlangıçta insülin direncinin olduğu ancak hastalık yaşı ilerledikçe, özellikle de kötü kontrollü hastalarda insülin eksikliğinin de hastalığın seyrine eklendiği bir diyabet tipidir. Bu nedenle başlangıçta oral anti-diyabetik (OAD) ve insülin dışı enjekte edilen ilaçlarla tedavi edilebilmekte, hastalık seyrine göre sonradan insülin eklenebilmektedir. Ancak insülin tedavisi başlansa bile diğer antidiyabetik ilaçların bir kısmına devam edilebilmektedir (97).

Hastalığın tedavisinde hemen hemen tüm kılavuzlarda birinci basamakta önerilen ilaç, kontrendikasyon yoksa, metformindir. İkinci basamakta seçilecek ilaç ise OAD veya insülin olabilir. Hangi ilacın seçileceği veya kaç tane ilaç verileceği hastanın kan glukoz seviyesine, yaşına, kilosuna, sosyo-ekonomik durumuna ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre değişmektedir (97), (98), (99).

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, sülfonilüre (SU) grubu ilaçlar , meglitinid analogları (glinidler), tiazolidindionlar (glitazonlar), inkretin-bazlı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri [DPP4-i], ve glukagon benzeri peptit-1 [*glucagon-like peptide-1*, GLP-1A] analogları), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2i)'dir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan insülinmimetik etkili bir amilin analogu olan pramlintid, dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise hafif-orta derecede etkin glukoz düşürücü ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir (87).

T2DM tedavisindeki ilaçlar kan glukozunu düşürücü etkilerine ek faydalara da sahiptir. Örneğin GLP-1 analogları ve SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyorenal koruyucu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ek olarak pioglitazon steatohepatit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu özellikler de diyabet tedavisi seçiminde gözetilen etmenler arasına girmiştir ve kılavuzlarda da yerlerini almışlardır (91).

2.2.6.1. Biguanidler

Ülkemizde kullanılan tek biguanid grubu ilaç metformindir. Metforminin kesin etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır (100), (101). Bazı çalışmalarda metforminin hücrel enerji depolarının azaldığını bildiren hücre içi bir sinyal yolağı olan adenosin monofosfat ile aktive protein kinazı aktive ederek iskelet kasında glukoz alımını uyardığı ve hepatik glukoneogenezi inhibe ettiği ön görülmüştür. Öte yandan daha güncel çalışmalara göre mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ettiği düşünülmektedir. Yeni bulgular metforminin intestinal mukoza ile direkt teması ile beyin ve diğer dokulara nöral ya da hormonal sinyal iletiminde rol aldığı yönündedir (102). Özetle metforminin temel etki mekanizmasının hepatik glukoneogenezi ve glukoz üretiminin azaltılması olduğu düşünülmektedir (101). Yavaş salınımlı formları olmasına rağmen etki süresinin kısa olmasından dolayı genellikle günde en az iki doz halinde alınmalıdır.

Biguanidler insülin seviyelerini artırmadıkları için ciddi hipoglisemi riskleri bulunmamaktadır. En sık istenmeyen etkileri gastrointestinal sistem üzerine olup bulantı,

karın ağrısı ya da şişkinlik ve diyaredir. Hastaların neredeyse üçte birinde özellikle tedavinin başlangıcında gastrointestinal yakınmalar bulunmaktadır. Bu şikayetlerin en aza indirilmesi için tedavi düşük dozlarda ve öğünlerden sonra alınması tavsiye edilerek başlanmalı ve haftalar içerisinde etkin tam doza çıkılmalıdır. Yavaş salımlı metformin formları daha nadir ve daha az şiddette sebep olmasına rağmen diyareye daha sık sebep olmaktadır. Hastaların çoğu uzun dönem kullanımlarda metformini iyi tolere edebilmektedir (103). Diğer antidiyabetik ajanlara göre metformin ılımlı kilo kaybına da sebep olmaktadır (104).

Metformin laktik asidoza sebep olduğu söylene de bu yan etki oldukça nadirdir ve çoğunlukla yalnızca metformin tedavisinden bağımsız olarak laktik asidoz gelişimi açısından yüksek riskteki hastalarda meydana gelmektedir (105). Metformin metabolize edilmez ve yalnızca böbrekler aracılığıyla atılır. tGFH 45 mL/dakika/1,73 m² altında ise başlanmaması önerilmekte olup 30 mL/dakika/1.73 m² altında ise kontrendikedir. Halihazırda metformin kullanmakta olan hastalarda tGFH 45 ml/dakika/1.73 m² altına düşerse doz azaltılması, 30 mL/dakika/1.73 m² altına düşerse de tedavinin kesilmesi önerilmektedir (106). Metformin alkol kötü kullanımı ve hepatik yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Bazı hastalarda metformin kullanımı sonrasında ciddi vitamin B₁₂ eksikliği geliştiği için periferik nöropati şiddetlenebilir. Bu durumu önlemek için rutin vitamin B₁₂ desteği (örn. günlük 1000 µg) verilebilir ya da aralıklarla vitamin düzeyi takibi yapılabilir (107), (108), (109). Günlük 500 mg dozundan 2000 mg dozuna kadar doz artışında metforminin hem etkisi hem de istenmeyen etkileri artmaktadır. Günlük 2000 mg üzerindeki dozlarıyla genellikle ek fayda sağlanmamaktadır (110).

Oral anti hiperglisemik ajanlar ile yapılan çalışmalarda metformin en iyi geçmişe sahiptir. UKPDS çalışmasında metformin kullanan vakalarda miyokart enfarktı ve tüm sebeplere bağlı ölüm azalmış olarak bulunmuştur (111). Metforminin kardiyovasküler komplikasyonlardan koruyucu etkisi glisemik kontrolünden bağımsız, ılımlı düşük yoğunluklu lipoprotein, (low density lipoprotein, LDL), trigliserit düzeyleri, kan basıncı ve prokoagülan faktörlerin azalması gibi başka mekanizmalarla açıklanmaktadır.

İyi tolere edilebilmesi, güvenli ve etkili olması ve ek medikal faydalarından ötürü kontrendikasyon bulunmaması halinde tüm T2DM hastalarının tedavisine metformin ile başlanması önerilmektedir (112), (113), (114).

2.2.6.2. Sülfonilüreler

Sülfonilüre grubu ilaçlar 1950'lerden beri kullanımdadır. Sülfonilüreler, beta hücresi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır (115). Yeterli fonksiyonel β hücresi varlığında T2DM'nin erken seyrinde etkin glukoz düşürücü etkiye sahiptir. Glimepirid, glipizid ve gliklazid en sık kullanılan sülfonilürelerdir.

Glipizid ve gliburid, kısa etki süreleri sebebi ile günde 2 kez alınmaları gerekmektedir. Bu ajanların postprandiyal hiperglisemiye daha fazla etkili olmasından dolayı yeterli öğün tüketilmediği durumlarda gün içinde hipoglisemi gelişebilir (116).

Ek olarak SU kullanımına bağlı ılımlı kilo artışı gelişmektedir (117).

Uzun zamandır sülfonilürelerin vaksüler ve kardiyak hücrelerdeki K_{ATP} kompleksindeki SUR2 üzerindeki etkileri sebebi ile artmış aritmik kardiyovasküler hadiseler yönünde endişeler bulunmaktadır. Ancak sülfonilürelerle yapılan güncel çalışmalarda bu risk ispatlanamamıştır (118). ADVANCE çalışmasında uzamış salınımlı gliklazid kullanılmış olup kardiyovasküler toksite lehine bir kanıt gösterilmemiştir (119).

2.2.6.3. Glinidler

İnsülin sekretogoglarından meglitinid ailesinden olan repaglinid sülfonilürelerden farklıdır. SUR1'deki bağlanma süresi daha kısadır. Daha hızlı emilmesi sayesinde daha hızlı ve kısa insülin sekresyonunu sağlar. Genellikle her öğün ile alınır ve gliburide kıyasla daha iyi postprandiyal kontrolü sağlar ve daha az hipoglisemiye sebep olur.

Nateglinid, fenilalanin türevi olup yapısal olarak hem sülfonilürelerden hem de meglitinidlerden farklıdır. Repaglinide göre daha hızlı ve kısa etki süresi vardır. SUR1 ile etkileşimi kısa olduğu için postprandiyal glukozu düşürmede etkisi ön plandadır. Açlık glukozuna etkisi çok azdır. Bu durum hem daha az gece hipoglisemisi gibi avantajlara hem de daha az glukoz düşürücü etki gibi dezavantajlara neden olmaktadır (120).

Repaglinid ya da nateglinid ile öğün zamanı insülin sekresyonu uyarılarak postprandiyal kontrolde iyileşme sağlanırken gece hipoglisemisi yaşanmaması bu ilaçların avantajlarıdır (121). Meglitinidler, sülfonilüreler ile benzer bir kilo alma riskine sahiptir, ancak muhtemelen daha az hipoglisemi riski vardır (121), (122).

2.2.6.4. Tiazolidindion türevleri

Tiazolidindion (TZD ya da glitazon) grubu 1997’de ilk ruhsat almasından itibaren ciddi ilgi ve ihtilafa yol açmıştır. Nadir ölümcül hepatotoksisite sebebi ile troglitazon Birleşik Devletler’de piyasadan çekilmiştir. Türkiye’de halen kullanımdaki TZD olan pioglitazon güvenli kabul edilmektedir. Pioglitazon peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR) olarak adlandırılan nükleer transkripsiyon faktörlerine bağlanarak onların aktivitelerini düzenler. Glisemik kontrol haftalar ve aylar içerisinde insülin duyarlılığında artış ile gerçekleşir (123). Ek olarak serbest yağ asiti seviyelerinde azalma sağlar. Yeni TZD’lerle herhangi bir hepatotoksisite bulgusu gösterilmemiştir. Ancak yine de tedavi öncesi karaciğer biyokimya testleri yapılması önerilmekte olup aktif hepatoselüler hastalığı bulunan ya da ALT düzeyi normalin üst sınırının 2,5 katından fazla olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Öte yandan yeni çalışmalarda pioglitazonun alkolik olmayan steatohepatit üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (124).

Rosiglitazon ve pioglitazonla yapılan başa baş çalışmada pioglitazonun trigliserit düzeyini yaklaşık %20 azalttığı, HDL partikül sayısı ve boyutunda artışa yol açtığı ve LDL partikül sayısı ve boyutunda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (125).

PROactive çalışması sonuçlarına göre pioglitazonun glukoz, lipid profili ve kan basıncı üzerindeki etkilerle kardiyovasküler risk üzerinde ılımlı bir iyileşme göstermesine rağmen pioglitazon, kilo artışı ve ödeme yol açabilmekte ve kalp yetmezliği olan hastalarda yetmezliği arttırabilmektedir (126). RECORD çalışmasında monoterapi ile yeterli yanıt alınmamış hastalara metformin ya da sülfonilüreye ek olarak pioglitazon verilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kardiyovasküler sebepli hospitalizasyon ya da ölümden fark saptanmamıştır (127).

TZD'lerin insülin sekresyon dinamikleri üzerine olumlu etkisi ile diyabette disglisemi ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir (112), (128).

Olumlu etkilerinin yanında kilo alımı, sıvı retansiyonu, artmış kırık riski ve anemi gibi istenmeyen yan etkileri vardır . Kilo alımının sıvı retansiyonu ve cilt altı yağ artışı sebebi ile olduğu gösterilmiştir (126). Sıvı retansiyonu genellikle insülin kullanan ve halihazırda eşlik eden ödemi bulunan hastalarda görülmektedir (129), (130). Kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Çalışmalarda, özellikle yaşlı kadınlarda TZD'lerin artmış kırığa sebep olduğu gösterilmiştir (131), (132). Primer olarak distal bölgelerin etkilendiği gösterilse de lumbar vertebrada kemik dansite azalması da görülebilmektedir. Bu sebeple özellikle yaşlı kadınlarda TZD'ler reçete edilmeden önce kemik dansite ölçümleri yapılmalı ve kırık riski yüksek olan kadınlara mümkünse verilmemelidir (133).

Son olarak, pioglitazonun mesane kanserine sebep olabileceği yönünde klinik gözlemler bulunmaktadır. Ancak uzun süreli büyük çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır (134). Pioglitazonun mesane kanseri ile ilişkisi olsa dahi mutlak risk düşüktür. Ancak güncel öneriler mesane kanseri öyküsü olan hastalarda kullanılmaması yönündedir.

2.2.6.5. Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri

Oral alınan glukozun intravenöz glukoz uygulamasına göre insülin sekresyonunu artırıcı etkisi daha fazladır. İnsanlarda bu durum besinlere yanıt olarak intestinal L hücrelerinden sentezlenen GLP1 ile gerçekleşir. GLP1'in reseptörlerine bağlanması ile insülin sekresyonu glukozu bağımlı bir şekilde uyarılır, uygunsuz glukagon sekresyonu baskılanır, gastrik boşalma yavaşlar, iştah azalır ve tokluk hissi artar. Salıverilen GLP1, 1-2 dakika gibi çok hızlı bir şekilde plazmada bulunan DPP-4 enzimi ile inaktive edilir (135).

GLP1 sinyal yolunun birçok basamağı diyabet tedavisinde kullanılmak üzere çalışılmaktadır (136), (137). Güncel olarak GLP1 reseptör agonistleri ve DPP4 inhibitörleri kullanılmaktadır. ABD ve Avrupa Birliği'nde sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin olmak üzere beş adet DPP4 inhibitörü mevcuttur. Bunlardan alogliptin Türkiye'de bulunmazken diğerleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar açlık ve

postprandiyal GLP1 seviyelerini iki katı kadar artırır. Bu GLP1 artışı da glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır. Ayrıca bazal ve postprandiyal glukagonu baskılar. Ancak tokluk hissi ya da gastrik boşalma süresi etkilenmez. HbA1c seviyelerinde %0,5 ile %1 arasında azalma sağlar. Tek başına ya da metformin ile birlikte kullanıldıklarında vücut ağırlığı üzerine etkileri yoktur ve hipoglisemiye sebep olmazlar (138).

Bu gruptaki ajanlar son derece iyi tolere edilebilir. Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (139). Kardiyovasküler sonlanım çalışmalarında saksagliptin ve alogliptin ile kalp yetmezliği ile hospitalizasyonda artmış risk tespit edilmiş olup bu risk sitagliptinde gösterilmemiştir (140). Linagliptin dışındaki DPP4 inhibitörleri böbrekler aracılığı ile atılmaktadır. Bu yüzden linagliptin dışındaki seçenekler evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalarında kullanılması halinde doz azaltılarak verilmelidir.

2.2.6.6. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (Glp-1ra, Glp-1 analogları; Glp-1a)

Bu ilaç grubundaki ajanlar GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α hücrelerinden glukagon salınmasını baskılar, gastrik boşalma süresini uzatır ve tokluk hissi sağlarlar (141). Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırdıkları için hipoglisemi riski düşük ilaçlardır. Antidiyabetik etkilerinin yanında sistolik kan basıncında ılımlı azalmaya ve kilo kaybına neden olurlar (142). Bu grup içerisindeki liraglutid ve semaglutidin diyabetten bağımsız olarak obezite tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan ya da risk altında olan hastalarda olumlu sonuçları nedeniyle öncelikli olarak kullanılabilirler (143).

GLP-1 reseptör agonistleri kullanımında bildirilmiş yan etkiler bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, kalp atım hızında minimal artış, pankreatit ve kolelitiazisdir. Özellikle pankreatit ve kolelitiazis riski sebebiyle hastalar bu yönden takip edilmelidir. Bu tabloları telkin edebilecek şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri açısından hastalar bilgilendirilmelidir. Klinik, labrotuvar ya da radyolojik olarak pankreatit şüphesi olması halinde ilaç kesilmelidir. Pankreatit açısından risk altında olan hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri kullanımı önerilmemektedir (144).

2.2.6.7. Sodyum-Glukoz Transporter İnhibitörleri

T2DM tedavisinde 2013 yılında piyasaya sürülen en son glukoz düşürücü ilaç grubu sodyum-glukoz transporter (SGLT) inhibitörleridir. Bu ajanların etki mekanizması böbreğin glukozu düzenleme ve sıvı dengesi dinamiklerine dayanmaktadır. Normal şartlarda yaklaşık olarak 180 g glukoz plazmadan glomerüllere filtre edilir ve proksimal tübülde geri emilir. Bu miktar günlük diyetle alınan karbonhidrat düzeyi ile ilişkilidir. Diyabet durumunda ise proksimal tübülde bulunan glukoz miktarı artmakta olup SGLT-2 ile glukoz reabsorpsiyonu artmaktadır. SGLT-2 renal tübüler glukoz reabsorpsiyonunun %90'ından sorumludur. Bu transporter aracılığıyla glukoz ile sodyum geri emilimi de olduğu için bazı diyabetik kişilerde sodyum dengesi bozulmuştur (145).

SGLT-2 inhibitörleri renal glukoz geri emilimini etkileyerek açlık ve postprandiyal glukoz seviyelerini düzenler. Ek olarak sebep olduğu glukozüri ile kalori kaybı ile ılımlı kilo verme sağlar (145). Ayrıca sodyum klirensini artırıp ekstraselüler sıvı hacmini azaltarak kan basıncında azalma sağlarlar. ABD'de dört SGLT-2 inhibitörü kullanılmaktadır. Bunlar kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozindir. Türkiye'de yalnızca dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır.

Bu grup ilaçlar ek kardiyovasküler yararları sahiptir. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozinin kardiyovasküler sonlanımı üzerine yapılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre medyan 3 yıl empagliflozin kullanan hastalarda tüm sebeplere bağlı ölümlerde %32'lik rölatif risk azalması ve kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyonda %35'lik azalma tespit edilmiştir. Empagliflozinin böbrek hastalığı üzerine olumlu etkileri de bu çalışmada bulunmuştur (146). Kanagliflozin ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (147). Daha uzun dönemdeki kardiyovasküler ve renal hastalık üzerine etkileri incelenmeye devam edilmektedir. Ancak henüz bu etkilerinin altındaki mekanizma anlaşılamamıştır.

Bu grubun en sık yan etkisi glukozüri ilişkili olup idrar sıklığında artış, genital enfeksiyonlar ve görece nadir olarak alt üriner sistem enfeksiyonları ve dehidrasyondur (148).

Bir kardiyovasküler sonlanım çalışmasında kanagliflozin kullananlarda artmış alt ekstremite ampütasyonu bulunmuştur (149). Diğer SGLT-2 inhibitörlerinde de benzer durum olup olmadığı netleştirilememiştir (150), (151). Bu sebeple kemik metabolizması üzerine etkileri tartışılmaktadır ancak klinik çalışmalarda artmış kırık riski bulunmamıştır (152), (153).

SGLT-2 inhibitörlerinin tam etkililikte olması için iyi renal fonksiyonlar şarttır. tGFH 45 ml/dakika/1,73 m² altında ile başlanması önerilmemekte olup halihazırda kullanmakta olan hastalarda tGFH seviyesinin bu seviyenin altına düştüğünde tedaviye devam edilmemelidir. SGLT inhibitörleri kullanmakta olan T2DM tanılı hastalarda glukoz seviyelerinde belirgin artış olmadan diyabetik ketoasidoz (öglisemik diyabetik ketoasidoz) bildirilmiştir. Birçok vakada bu durumun cerrahi müdahale, akut gelişen bir hastalık ya da insülin kullananlarda insülin dozunun uygunsuz olarak azaltılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu istenmeyen etkinin altında yatan mekanizma kısmen anlaşılabilmiştir. Dehidrasyonda yatkınlık, dolaşımdaki glukagon seviyesinin artması ve açlıkta glukozüriye bağlı glukoneogenezin hızlanmasının sebep olduğu düşünülmektedir (152), (152). Devam eden ya da tekrarlayan bulantı, kusma, halsizlik ya da metabolik asidoz gelişen SGLT-2 inhibitörü almakta olan her hastada, glukoz seviyeleri normale yakın olsa bile, idrar ve serum keton düzeyleri incelenmelidir (154).

2.3. COVID-19 ve T2DM İlişkisi

Yapılan çalışmalara göre tüm diyabet tiplerinde COVID-19 insidansı ve hastalık şiddeti artmış olarak bulunmuştur. (155).

Ek olarak yaşla birlikte T2DM tanı sıklığının artması ve diğer kronik hastalıklarla sık birlikteliği sebebiyle COVID-19 enfeksiyonu gelişen diyabetli bireyler mortalite ve morbidite yönünden daha fazla riske sahiptir. Diyabet varlığı, ileri yaş, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kanser ile mortalitenin bağımsız belirleyicilerinden biri olarak bulunmuştur (156).

Birçok epidemiyolojik çalışmada COVID-19 şiddeti, çeşitli diyabet komplikasyon ve komorbiditeleri ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği,

retinopati ve azalmış renal fonksiyon gibi eşlik eden mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları COVID-19 vakalarında kötü sonlanım ve artmış mortaliteden sorumlu tutulmaktadır (157), (158), (159).

Diyabeti olduğu bilinen bir hasta, SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunda çeşitli zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır: başta bozulmuş glisemik kontrol olmak üzere zihinsel stres, D vitamini eksikliği, vücut ağırlığında artışa neden olan egzersiz eksikliği bunlar arasında yer almaktadır (160). Ayrıca hastaların dikkate değer bir kısmı yaşlı, komorbiditeleri ve uzun vadeli komplikasyonları olan, sanal ziyaret teknolojilerini kullanamadığı için sağlık tesislerine daha sık başvurması gereken hastalardır (161).

SARS-CoV-2 metabolik düzensizlik ve bozulmuş glukoz homeostazı ile ilişkilidir. Etkenin glukoz metabolizması üzerine direkt etkisi olduğu düşünülmektedir (162). Ayrıca hastaneye başvuru sırasındaki glikoz seviyeleri ile hastalığın ilerlemesinin şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (163). Öte yandan özellikle ağır COVID-19 enfeksiyonlarında, yüksek doz steroid tedavisi uygulanmakta ve bu durum da zaten enfeksiyona ve inflamasyona bağlı bozulmuş glukoz regülasyonunu daha fazla bozabilmektedir (155).

Bazı çalışmalarda diyabet varlığında normal plazma immünoglobulin seviyeleri rapor edilirken, bazılarında düşük IgG ve IgM seviyeleri bildirilmiştir (164), (165). Ancak hiperglisemili hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı hümmoral yanıtın ne yönde değiştiği henüz tam olarak ortaya çıkarılmamıştır.

Endotel, saldığı vazodilatör ve vazokonstriktör moleküllerle vasküler düz kas tonusunu düzenler. Ayrıca inflamasyon ve koagülasyonun düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. T2DM kronik endotelyal disfonksiyon ve artmış endotelyal glikokaliks hasarı ile ilişkilidir. Bu durum da lökosit artışı, dolaşımdaki inflamatuvar hücre adezyonunda artış ile vasküler permabilite ve koagülasyona yol açar (166), (167). Kronik endotelyal disfonksiyon ciddi COVID-19 enfeksiyonuna yatkınlığa sebep olur.

Ayrıca hem COVID-19 enfeksiyonu hem de kötü kontrollü diyabetlilerde pıhtılaşma ve agregasyon kusurları kardiyovasküler morbiditeye ve COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanan uzun vadeli sekillere katkıda bulabilmektedir (168).

Bazı yayınlar kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik manifestasyonları içeren geç sekelleri tanımlamıştır. Tüm bu bilgilere göre diyabetin, enfeksiyondan önce, enfeksiyon sırasında ve sonrasında COVID-19 pandemisine ciddi bir ek yük getirdiği düşünülmektedir (169).

2.4. COVID-19 ve OAD İlişkisi

Çin'deki ilk vakanın görüldüğü Aralık 2019'dan (4) bu yana geçen sürede yayınlanan bazı gözlemsel ve retrospektif çalışmalarda tip 2 diyabet hastalarında kullanılan OAD ilaçların, COVID-19 hastalığının bulaşma ve seyrine etkisi ile ilgili birtakım veriler ortaya konmuştur (161).

İnsülin dışı antidiyabetik ilaçlardan bazılarının bilinen anti-inflamatuar ve pleotropik etkilerinden, etki mekanizmalarından ve ilaçların uyardığı veya inhibe ettiği moleküllerden yola çıkılarak COVID-19 bulaşına ve seyrine etkisi olabileceğine dair hipotezler ileri sürülmüştür (170), (171), (172).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 10/01/2022 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA22/31 olarak belirlenmiştir.

3.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran, insülin dışı antidiyabetik tedavi kullanan ve SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (*Polymerase chain reaction*, PCR) test sonucu olan, tip 2 diyabet hastalarında kullanılan ilaçların, COVID-19 seyrine ve şiddetine etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız retrospektif, vaka kontrol çalışmasıdır.

3.4. Araştırmanın Evreni

Çalışmamıza, Mart 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran insülin dışı antidiyabetik tedavi kullanmakta olan tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hasta grubunda SARS-CoV-2 PCR test sonucu olan 431 hasta kabul edilmiştir.

3.5. Hastaların Seçimi

Hasta seçimi, Başkent Üniversitesi medikal bilgi sistemi üzerinden, üniversitemiz bilgi işlem ekiplerince, E11 ve uzantılı, E14 ve uzantılı tanı kodlar taranarak yapılmıştır. Öncelikle bu yöntemle, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Merkez ve Ümitköy polikliniklerine, Türkiye'de pandeminin başlangıcı olarak kabul edilen 11 Mart 2020 tarihinden 31 Temmuz 2021 tarihine kadar başvuran, tip 2 diyabet tanısı olan 6430 kişi belirlenmiştir. Bu vakaların içinde SARS-CoV-2 PCR test sonucu olan, insülin dışı antidiyabetik tedavi almakta olan ve diğer çalışma kriterlerini karşılayan 431 kişi saptanmıştır. Tüm katılımcılara ait veriler, hem Başkent Üniversitesi medikal bilgi sistemi olan "Nucleus" üzerinden, hem de ulusal veri tabanı olan "e-Nabız" sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma öncesi, Sağlık Bakanlığına gerekli yasal başvurular yapıp, resmi onaylar alınmıştır (Ek 1 ve 2). Veri taraması yapıldığı süreçte ölen bireylerin e-Nabız veri tabanındaki bilgilerine Kişisel Verilerin Korunma Kanunu uyarınca ulaşılamamış olduğu için ölen hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Tip 1 diyabet tanısı olanlar,
2. Gestasyonel diyabet tanısı olanlar,
3. Yeni tanı konulan diyabet hastaları veya başvurudan önce 6 ay içinde diyabet tanısı konulmuş hastalar,
4. Diyabet tanısı konulduğu halde ilaç kullanmayanlar,
5. İnsülin kullanan hastalar,
6. Başkent üniversitesi bilgi sisteminde verileri yetersiz olan veya telefonla ulaşılamayanlar ve "e-Nabız" verilerine ulaşılamayanlar veya bu verilere ulaşılması için rıza göstermeyen hastalar,
7. SARS-CoV-2 PCR sonucu olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

Verileri tam olan, dışlama kriterleri olmayan, tüm 18 yaş ve üstü, insülin dışı antidiyabetik tedavi kullanan, tip 2 diyabet hastaları çalışmaya alındır

Hastaların diyabet, COVID19 hastalığı ve eşlik eden komorbiditeleri açısından tüm demografik, klinik, laboratuvar özellikleri kaydedilmiştir. COVID-19 sebebi ile oksijen ihtiyacı, hastane yatış ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmaması, ayaktan geçirenlerdeki semptomlar, üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni tanıları olanlar, ayaktan veya yatarak enfeksiyon süreleri belirlenmiştir. COVID-19 aşı türü ve dozları incelenmiştir. COVID-19 hastalığı öncesinde kullandıkları antidiyabetik ilaç grupları, dozları belirlenmiştir. Diyabet hastalığına yönelik hastalık özellikleri olan, diyabet yaşı, diyabet komplikasyonları, kan glukoz regülasyon düzeyleri belirlenmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, HbA1c, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, yüksek yoğunluklu lipoprotein (*high density lipoprotein*, HDL), LDL, trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), 25 hidroksi kolekalsiferol (25-OH-D), mikroalbuminüri düzeyleri ve SARS-CoV-2 PCR sonuçları kaydedilmiştir. Hasta yaşı, cinsiyeti, boyu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, diyabet yaşı ile ilgili veriler ve laboratuvar bulguları: en son Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvuru vizitindeki verilerdir. En son poliklinik başvurusunda bahsi geçen tetkikler çalışılmaması halinde en yakın tarihli sonuçlar incelenmiştir. Son 1 yıl içerisinde hiç çalışılmayan tetkikler olması halinde ise o tetkik hasta bazında çalışma dışında tutulmuştur.

COVID-19 kliniği: Hastalar COVID-19 test sonucu ve kliniğine göre gruplara ayrılmıştır.

PCR negatif hastalar: SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif saptanan hastalar.

Grip Benzeri Klinik: COVID-19 hastalık seyrinde kırgınlık, ateş, öksürük, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, boğaz ağrısı veya burun akıntısı şikayetleri tarifleyen hastalar.

Pnömoni: "Nucleus" ve "e-Nabız" sistemlerinde kayıtlı hasta dosyalarında klinik olarak kayıt altına alınmış ya da hastalık döneminde çekilen toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde pnömoni olarak raporlanan hastalar. Pnömoni olanlar, ayaktan hasta olarak tedavi görenler, yatırılarak tedavi görenler ve yoğun bakım ihtiyacı olanlar olarak alt gruplara ayrılmıştır. Yatırılarak tedavi gören hastalar için oksijen ihtiyacı olan, non-invazif

ve invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalar belirlenmiştir. COVID-19 kliniğine göre gruplandırılma, şema 3.1’de sunulmuştur.

Öncelikle PCR negatif ve pozitif hastalar, diyabet komplikasyonları, komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırıldı ve bu faktörlerin PCR pozitifliği üzerine etkilerine bakıldı. İkinci aşamada yalnızca PCR pozitif olan yani COVID-19 enfeksiyonu kanıtlı olan hastalarda, tüm diyabet tedavileri için, o ilacı ya da kombinasyonu kullanan ve kullanmayan gruplarda, hastalığı grip benzeri geçirme oranları, pnömoni olarak geçirme oranları, hastaneye yatış oranları analiz edildi ve COVID-19 öncesi tedavilerin yukarıda bahsedilen COVID-19 parametrelerine etkisi ölçüldü. Üçüncü aşamada, PCR negatif hastalar içinde de yanlış negatiflik, hastalık zamanı örnek vermeme veya asemptomatik olduğu için örnek vermeme gibi nedenlerle COVID-19 pozitif hastalar olabileceği için tüm SARS-CoV-2 PCR negatif de dahil tüm hastalar analiz edildi. Tüm hastalar diyabet tedavileri için, o ilacı ya da kombinasyonu kullanan ve kullanmayan gruplarda, hastalığı grip benzeri geçirme oranları, pnömoni olarak geçirme oranları, hastaneye yatış oranları analiz edildi ve COVID-19 öncesi tedavilerin yukarıda bahsedilen COVID-19 parametrelerine etkisi ölçüldü. Bu yöntemle, her ilaç grubu için o ilacı alanlar ve almayanlar, COVID-19 enfeksiyonu ve enfeksiyon özellikleri açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar yapılırken, monoterapi, ikili kombinasyon tedavileri, üçlü kombinasyon tedavileri açısından, o tedaviyi alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılarak ve vaka sayıları da göz önünde bulundurularak karşılaştırma yapıldı. Vaka sayılarının yeterliliğine göre kıyaslama imkanı olan kombinasyonlar: metformin ve sülfonilüre içeren kombinasyonlar, metformin ve DPP4 inhibitörü içeren kombinasyonlar, metformin ve GLP1 analogu içeren kombinasyonlar olarak belirlendi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

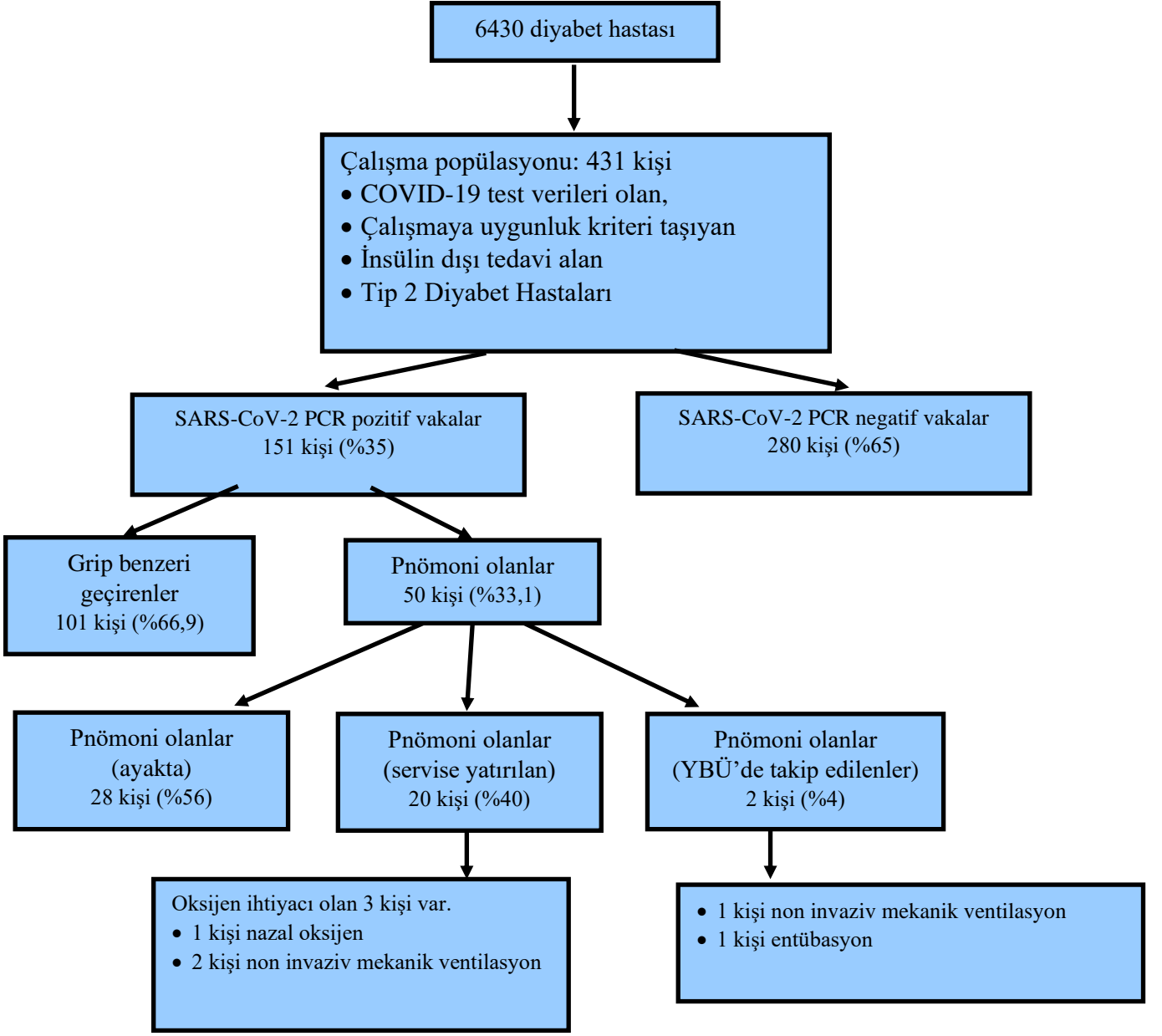
Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun olmayanlar, tanımlayıcı istatistik olarak medyan(minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. Parametrik olanlarda ise ortalama verilmiştir. Gruplar arası parametrik verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmalarında independent samples t-testi, non

parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki ziyaret arasında bağımlı değişkenlerin analizi için paired sample T-test, Wilcoxon ve McNemar testleri kullanılmıştır. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılmalarında χ^2 testi kullanıldı. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v25.0 paket programı kullanılmıştır. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Kişilerin dispne olmasına, PCR pozitif olmasına tüm popülasyon içerisinde asemptomatik olanlar ve grip benzeri tabloya sahip olanlar kliniğine karşılık pnömoni kliniğine sahip olmasına, asemptomatik olanlar, grip benzeri kliniği olanlar ve ayaktan takip edilen pnömoni kliniğine karşılık hospitalize edilen hasta grubunda olmasına, PCR pozitif olanlarda grip benzeri kliniğine karşılık diğer klinik tablolara sahip olmasına ve PCR pozitif olanlarda ayaktan takip edilenlere karşılık hospitalize edilen hasta grubunda olmasına etki eden faktörleri analiz etmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Bu faktörler dispne için; sülfonilüre kullanımı, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), DM yaşı, HbA1c düzeyi, kreatinin düzeyi, GFH, aşı olup olmama durumu, oldukları CoronaVac (Sinovac) ve Pfizer-BioNTech doz sayıları, oldukları toplam aşı dozu sayısı, sigara içme durumları, sigara içme miktarları ve 25-hidroksi kolekalsiferol düzeyidir. PCR pozitifliği, asemptomatik ve grip benzeri kliniğe sahip olanlara karşılık pnömoni kliniğine sahip olma, PCR pozitif olanlarda grip benzeri kliniğe sahip olanlara karşılık diğer hastalık kliniğinde ve ayaktan takip edilenlere karşılık hospitalize edilen hasta olma durumları için bu risk faktörlerine ek olarak metformin kullanımı , DPP4 ve SGLT-2 inhibitörleri de göz önünde bulundurulmuştur.

İlgilenilen değişkenlere etki eden risk faktörlerini tahmin etmek için çoklu lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyonda p değeri ≤ 0.25 olan değişkenler, çoklu lojistik regresyon modeli için aday değişken olarak belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modelinde, adımsal seçim yöntemi kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma popülasyonunun COVID-19 hastalık verileri

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvurmuş tip 2 diyabet tanısı olan 6430 hasta saptanmıştır. Tüm hastalar içinde COVID-19 test sonucu olan ve insülin dışı anti diyabetik tedavi alan 431 hasta (%6,7) çalışmaya alınmıştır.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama COVID-19 tanı yaşı $64,43 \pm 11,75$ yıl idi. Hastaların 246'sı (%57,1) kadın, 185'i (%42,9) erkekti. Erkeklerin ortalama yaşı $62,93 \pm 11,41$ idi. Kadınlarda ortalama yaşı $65,55 \pm 11,91$ idi. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de, her iki cinsiyetin ayrı ayrı demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Tüm çalışma popülasyonu genel özellikleri			
N=431	Ortalama \pm SS	Minimum	Maksimum
Yaş	$64,43 \pm 11,75$	22	98
Boy (cm)	$163,11 \pm 9,59$	139	195
Vücut Ağırlığı (kg)	$83 \pm 16,11$	41	146
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	$31,22 \pm 5,89$	16,02	59,99
DM yaşı (yıl)	$9,33 \pm 7,43$	1	52
HbA1c (%)	$6,65 \pm 1,39$	4,60	15
Kreatinin (mg/dL)	$0,91 \pm 0,41$	0,53	5,97
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	$81,14 \pm 18,60$	11	139
HDL (mg/dL)	$47,11 \pm 12,40$	23	91
LDL (mg/dL)	$124,30 \pm 40,43$	31	337
Trigliserit (mg/dL)	$174,83 \pm 173,00$	23	1513
ALT (U/L)	$24,03 \pm 16,36$	3	155
GGT (U/L)	$31,77 \pm 21,28$	10	145
25-OH-D (ng/ml)	$28,60 \pm 14,99$	4	114
Mikroalbuminüri	$75,63 \pm 302,52$	1	3400

SS: Standart Sapma; DM yaşı: tip 2 DM tanısı aldıktan sonra yıl cinsinden geçen süre; HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL: *Low Density Protein*, Düşük Dansiteli Protein; HDL: *High Density Protein*, Yüksek Dansiteli Protein; ALT: Alanin Aminotransferaz; GGT: Gama Glutamil Transferaz; 25-OH-D: 25-Hidroksi Vitamin D

Tablo 4.2. Kadın ve erkeklerin genel özellikleri

	Kadın (n=246)	Erkek (n=185)	P Değeri
Yaş	65,55±11,91	62,93±11,41	0,002
Boy (cm)	157,27±6,20	171,55±6,94	<0,001
Vücut Ağırlığı (kg)	80,57±17,31	86,59±13,75	<0,001
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m²)	32,56±6,67	29,31±4,01	<0,001
DM Yaşı	9,94±8,02	8,45±6,52	0,052
HbA1c (%)	6,58±1,37	6,73±1,41	0,291
Kreatinin (mg/dL)	0,81±0,23	1,030±0,53	<0,001
Glomerüler Filtrasyon Hızı (ml/dk)	79,82±17,72	82,89±19,57	0,097
HDL (mg/dL)	51,14±12,27	42,05±10,60	<0,001
LDL (mg/dL)	129,55±40,65	117,31±39,15	0,003
Trigliserit (mg/dL)	165,48±84,58	187,43±245,64	0,275
ALT (U/L)	22,21±15,15	26,53±17,63	0,009
GGT (U/L)	29,20±18,78	34,75±23,61	0,073
25(OH)D (ng/ml)	29,37±16,01	27,58±13,53	0,336
Mikroalbuminüri	98,52±387,75	43,59±113,06	0,100

4.2. Kullanılan Antidiyabetik İlaçların Dağılımı

Çalışma popülasyonundaki 431 tip 2 DM hastasının 373'ü (%87) biguanid grubu, 73'ü (%17) sülfonilüre grubu, 4'ü (% 1) glinid grubu, 18'i (% 4) tiazolidindion, 57'si (% 13) SGLT-2 inhibitörleri, 3'ü (%1) GLP-1 agonistleri, 158'i (%37) DPP4 inhibitör ilaçları monoterapi veya kombinasyon şeklinde kullanmakta idi (Tablo 4.3). Yalnızca metformin monoterapisi alan 183 hasta (%42,5), yalnızca DPP4 inhibitörü monoterapisi alan 27 hasta (%6,3) ve yalnızca sülfonilüre monoterapisi alan 2 hasta (%0,5) saptandı. Tiazolidindion, meglitinid analogu, GLP1 analogu, SGLT-2 inhibitörü grubu ilaçları monoterapi olarak alan saptanmadı. Bu monoterapiler dışında 219 kişi (%50,7) ikili veya üçlü kombinasyon tedavisi kullanmaktaydı. Kombinasyon tedavileri içinde, çalışma popülasyonundan 104 kişi (%24,1) metformin ve DPP4 inhibitörü kombinasyonu, 30 kişi (%7) metformin ve sülfonilüre kombinasyonu, 2 kişi (%0,5) metformin ve GLP1 analogu kombinasyonu kullanmakta idi. Çalışma popülasyonundan 56 kişi (%13) üçlü kombinasyon tedavisi almaktaydı. Çalışma grubundan 27 kişi (%6,1) ise metforminsiz farklı ikili kombinasyon tedavileri

kullanılmaktaydı. Metformin ile ikili şekilde SGLT-2 inhibitörü, tiazolidindion, meglitinid analogu kombinasyon tedavisi alan hasta saptanmadı. Bu ilaçların metformin ile kombinasyonu genelde üçlü kombinasyonlar içinde yer almaktaydı.

Tablo 4.3. Tüm çalışma popülasyonunda kullanılan anti-diyabetik ilaçların dağılımı

N=431 kişi	
Biguanid Grubu ¹	373 (%87)
Sülfonilüre Grubu ²	73 (%17)
Glinid Grubu ³	4 (%1)
Tiazolidindoin ¹	18 (%4)
SGLT-2 İnhibitörleri ⁴	57 (%13)
GLP-1 Agonistleri ⁵	3 (%1)
DPP4 İnhibitörleri ⁶	158 (%37)

¹Türkiye’de biguanid ve tiazolidindoin grubu ilaçlardan sırası ile yalnızca metformin ve pioglitazon kullanılmaktadır.

²Çalışma popülasyonunda kullanılan sülfonilüre grubu ilaçlar: Glipizid, gliklazid, glimepirid

³Çalışma popülasyonunda kullanılan glinid grubu ilaçlar: Repaglinid, netaglinid.

⁴Çalışma popülasyonunda kullanılan SGLT-2 inhibitörleri: Dapagliflozin, empagliflozin.

⁵Çalışma popülasyonunda kullanılan GLP-1 agonistleri: Eksenatid, liraglutid, dulaglutid.

⁶Çalışma popülasyonunda kullanılan DPP4 inhibitörleri: Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin.

4.3. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Enfeksiyon Verileri

Çalışmaya dahil edilen 431 T2DM tanılı hastanın 151’inde (%35) yapılan SARS-CoV-2 PCR testi sonucu pozitif, 280’inde (%65) PCR testi negatif olarak sonuçlandı. PCR testi pozitif saptanan hastaların 101’i (%66,9) grip benzeri hastalık kliniğine sahipti. Toplam COVID-19 pnömonisi geçiren hasta sayısı 50 (%33,1) olup 28’i (%18,5) ayaktan takip edilen pnömoni, 20’si (%13,3) serviste takip edilen pnömoni, 2’si (%1,3) yoğun bakımda takip edilen pnömoni kliniğine sahipti.

4.4. Çalışma Popülasyonunun Oksijen Desteği İhtiyacı Verileri

Çalışma popülasyonunda 5 (PCR pozitif olanların %3,3’ü) hastanın oksijen desteği ihtiyacı oldu. Pnömoni geçirenlerin %10’unun, yatış gereken pnömoni vakalarının

%22,7'sinin oksijen ihtiyacı oldu. Bu 5 vakalardan birisi entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Çalışma popülasyonundaki hiçbir vakanın resüsitasyon ihtiyacı olmadı.

Bir hasta entübe edildi. Buna göre tüm çalışma popülasyonunun %0,2'sinin, PCR pozitif vakaların %0,7'sinin, pnömoni geçirenlerin %2'sinin, yatış gereken pnömoni vakalarının %4,6'sının entübasyon ihtiyacı oldu.

Toplam 3 hastanın non-invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Tüm çalışma popülasyonunun %0,6'sının, PCR pozitif vakaların %2,1'inin, pnömoni geçirenlerin %6'sının, yatış gereken pnömoni vakalarının %13,6'sının non-invazif mekanik ventilasyon ile takip ihtiyacı oldu.

Çalışma popülasyonunda incelenen hiçbir vaka merkezimizde eksitus olmadı. Sağlık Bakanlığı veri bankası olan e-Nabız sisteminde herhangi bir sebep ile veri toplama sürecinde eksitus olan kişilerin verilerine Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında ulaşılamamış olup bu vakalar çalışma dışında tutuldu.

4.5. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Aşı Verileri

SARS-CoV-2 etkenine karşı çeşitli aşı çalışmaları yürütülmüş olup çalışma popülasyonundaki bireylere uygulanmış olan aşılarda CoronaVac (Sinovac), Pfizer-BioNTech, Moderna adlı aşılardır. Çalışma popülasyonundaki 411 (%96,5) bireye en az bir doz aşı uygulanmıştır. Bireylerin %11'ine yalnız CoronaVac (Sinovac), %28,2'sine yalnız Pfizer-BioNTech, %0,2'sine yalnız Moderna uygulanmış olup %57,1'ine çeşitli doz adetlerinde hem CoronaVac (Sinovac) hem de Pfizer-BioNTech uygulanmıştır. Toplam popülasyonda 15 (%3,5) kişiye hiç aşı uygulanmamıştır.

Etkin aşı dozu tanımı en az 2 doz Pfizer-BioNTech aşısının 3-8 hafta aralıklarla uygulanmasının ve son aşı dozunun üzerinden 6 aydan kısa süre geçenleri veya CoronaVac (Sinovac) aşısının 4 hafta aralıklarla iki doz uygulanmasını kapsamaktadır (173), (174). Bu tanıma göre incelendiğinde çalışma popülasyonunda 193 (%44,8) kişi etkin aşılanma altına iken 238 (%55,2) kişi etkin aşı ile korunmamaktadır.

4.6. Çalışma Popülasyonunun Covid-19 Hastalığı Semptom Verileri

Çalışma popülasyonunda PCR testi sonucu pozitif saptanan hastaların 148'inin (%98) sistemlerde kayıtlı COVID-19 hastalığına ilişkin semptomları incelendi. Hastalık sürecindeki semptomları şu şekildedir: 43 (%29,1) hastada kırgınlık, 42 (%28,4) hastada öksürük, 41 (%27,7) hastada dispne, 36 (%24,3) hastada ateş, 29 (%19,6) hastada boğaz ağrısı, 27 (%18,2) hastada rinore, 26 (%17,6) hastada miyalji, 20 (%13,5) hastada artralji, 15 (%10,1) hastada anosmi, 15 (%10,1) hastada sırt ağrısı, 14 (%9,5) hastada baş ağrısı, 5 (%3,4) hastada bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler kaydedildi.

4.7. İlaçların Covid-19 Semptomları İle İlişkisi

PCR testi pozitif olan 151 hastadan semptom bilgisine ulaşabildiğimiz 148 hastanın kullandıkları antidiyabetik ilaçlar ile öksürük, dispne, ateş, artralji ve anosmi semptomları incelendi.

Kullanılan antidiyabetiklere göre COVID-19 semptomlarından öksürük açısından incelendiğinde anlamlı fark bulunmamakla birlikte monoterapi veya kombinasyon ile metformin kullananlarda, DPP4i monoterapisi ve metformin ile SU kombinasyonu kullananlarda öksürük daha az izlendi. Veriler Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre öksürük görülme oranları

	Kullananlarda Öksürük	Kullanmayanlarda Öksürük	p Değeri
Metformin	38 (%28,1)	4 (%30,8)	0,532
Sülfonilüre	11 (%37,9)	31 (%26,1)	0,251
SGLT-2 inhibitörleri	6 (%31,6)	36 (%27,9)	0,787
DPP-4i monoterapisi	2 (%22,2)	40 (%28,8)	0,504
DPP-4i inhibitörleri	17 (%34)	25 (%25,5)	0,336
Metformin + DPP4i	11 (%35,5)	31 (%26,5)	0,372
Metformin + Sülfonilüre	3 (%21,4)	39 (%29,1)	0,758
Üçlü Kombinasyon	9 (%40,9)	33 (%26,2)	0,2

Sülfonilüre tedavisi alanların %48'inde dispne görülürken, almayanların %23'ünde dispne saptandı (p=0,010). Ayrıca sülfonilüre tedavisi alan hastalar ve DPP4i tedavisi alan hastalar karşılaştırıldı (Her iki ilacı da alanlar analiz dışı bırakıldı). SU alan hastaların % 52,6'sında (10 kişi) dispne semptomu izlenirken, DPP4i alan hastaların % 32,5'inde (13 kişi) dispne saptandı (p=0,116). Dispne ve kullanılan antidiyabetik ajan arasındaki ilişki tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre dispne görülme oranları

	Kullananlarda dispne	Kullanmayanlarda dispne	p Değeri
Metformin	38 (%28,1)	3 (%23,1)	*
Sülfonilüre	14 (%48,3)	27 (%22,7)	0,01
SGLT-2 inhibitörleri	8 (%42,1)	33 (%25,6)	0,112
DPP-4i monoterapisi	2 (%22,2)	39 (%28,1)	*
DPP-4i inhibitörleri	17 (%34)	24 (%24,5)	0,247
Metformin + DPP4i	12 (%38,7)	29 (%24,8)	0,096
Metformin + Sülfonilüre	5 (%35,7)	36 (%26,9)	*
Üçlü Kombinasyon	10 (%45,5)	31 (%24,6)	0,068
* En az bir hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.			

Dispne için çoklu lojistik modelinde, sülfonilüre ve HbA1c düzeyi değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda sadece sülfonilüre değişkeni anlamlı bulundu. Dispne riski; sülfonilüre kullananlarda kullanmayanlara göre 3,146 kat fazladır. Dispne için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları tablo 4.6'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Dispne için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

Dispne İçin Risk Faktörleri	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	OR	%95 G.A.	p-değeri	OR	%95 G.A.	p-değeri
n₀:107 n₁:41						
Sülfonilüre	3,18	1,366-7,406	0,007	3,146	1,350-7,327	0,008
Yaş	1,003	0,972-1,036	0,84			
VKI	1,009	0,948-1,074	0,781			
DM Yaşı	1,005	0,951-1,061	0,868			
HbA1c Düzeyi (%0,1'lik değişim)	1,033	1,008-1,060	0,011	-	-	-
Kreatinin (0,1 mg/dl'lik değişim)	0,995	0,890-1,113	0,931			
TGFH	0,997	0,979-1,015	0,754			
COVID-19 aşısı	0,349	0,021-5,723	0,461			
CoronaVac (Sinovac) Sayısı	0,998	0,709-1,404	0,989			
Pfizer-BioNtech Sayısı	1,012	0,691-1,481	0,953			
Toplam Aşı Sayısı	1,026	0,704-1,495	0,892			
Sigara İçme Durumu						
Eski içici	1,096	0,386-3,115	0,863			

OR:Odds Oranı, %95 G.A: %95 Güven Aralığı

SARS-CoV-2 PCR sonucu pozitif saptanan semptom bilgilerine ulaşılan hastaların kullandıkları antidiyabetik ilaçların ateş ve artralji ilişkisi incelendi. Metformin, SGLT-2 inhibitörü, DPP4 inhibitörü, metformin ve DPP4i kombinasyonu ve üçlü kombinasyon kullanan gruplarda ateş; SU, DPP4i monoterapisi, metformin ve SU kombinasyonu kullanan grupta artralji daha düşük oranda görülmekle vaka sayılarının azlığı nedeniyle "ki-kare" testi yapılamadığı için istatistiksel anlamlılık bildirilememektedir. Veriler tablo 4.7 ve 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.7. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre ateş görülme oranları

	Kullananlarda ateş	Kullanmayanlarda ateş	p Değeri
Metformin	32 (%23,7)	4 (%30,8)	*
Sülfonilüre	5 (%17,2)	31 (%26,1)	*
SGLT-2 inhibitörleri	4 (%21,1)	32 (%24,8)	*
DPP-4i monoterapisi	3 (%33,3)	33 (%23,7)	*
DPP-4i inhibitörleri	11 (%22)	25 (%25,5)	0,399
Metformin + DPP4i	4 (%12,9)	32 (%27,4)	0,072
Metformin + Sülfonilüre	4 (%28,6)	32 (%23,9)	*
Üçlü Kombinasyon	4 (%18,2)	32 (%25,4)	*

* En az bir hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

Tablo 4.8. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre artralji görülme oranları

	Kullananlarda artralji	Kullanmayanlarda artralji	p Değeri
Metformin	19 (%14,1)	1 (%7,7)	*
Sülfonilüre	3 (%10,3)	17 (%14,3)	*
SGLT-2 inhibitörleri	3 (%15,8)	17 (%13,2)	*
DPP-4i monoterapisi	1 (%11,1)	19 (%13,7)	*
DPP-4i inhibitörleri	10 (%20)	10 (%10,2)	0,084
Metformin + DPP4i	6 (%19,4)	14 (%12)	0,214
Metformin + Sülfonilüre	1 (%7,1)	19 (%14,2)	*
Üçlü Kombinasyon	4 (%18,2)	16 (%12,7)	*

* En az bir hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

PCR pozitifliği bulunan hasta grubu anosmi açısından incelendi. Metformin tedavisi almayanlarda anosmi hiç görülmezken, tek başına veya kombinasyon tedavisi içinde metformin alanların %11'inde anosmi görüldü. Tüm anosmi görülen vakalar metformin alanlarda görüldü. DPP4 inhibitörünü monoterapi olarak alan hiçbir hastada anosmi görülmezken, almayanların %11'inde anosmi saptandı. DPP4 inhibitörünü monoterapi veya kombinasyon halinde alan hastaların 4'ünde (%8) anosmi görülürken, hiç DPP4 inhibitörü almayanların 11'inde (%11) anosmi saptandı. Sülfonilüre tedavisi almayanların %9'unda, tek başına veya kombinasyon tedavisi içinde sülfonilüre alanların %14'ünde anosmi görüldü. DPP4 inhibitörü alanlar ve sülfonilüre alanlar anosmi açısından karşılaştırıldı (Bu

karşılaştırmada her ikisini de alanlar analiz dışı bırakıldı). DPP4 inhibitörü alanlarda anosmi %10 (4/40) saptanırken, sülfonilüre alanlarda anosmi %21 (4/19) bulunmuştur. SGLT-2 inhibitörünü monoterapi veya kombinasyon halinde alan hastaların 4'ünde (%21) anosmi görülürken, hiç SGLT-2 inhibitörü almayanların 11'inde (%8,5) anosmi saptandı. Yukarıda verilen tüm oranlar için vaka sayılarının azlığı nedeniyle "ki-kare" testi yapılamadığı için istatistiksel anlamlılık bildirilememektedir. Veriler Tablo 4.9'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Kullanılan antidiyabetik tedavilere göre anosmi görülme oranları

	Kullananlarda anosmi	Kullanmayanlarda anosmi	p Değeri
Metformin	15/135(%11,1)	0/13(%0)	*
Sülfonilüre	4/29(%13,8)	11/119(%9,2)	*
SGLT-2 inhibitörleri	4/19 (%21,1)	11/129 (%8,5)	*
DPP-4i monoterapisi	0/9(%0)	15/139 (%10,8)	*
DPP-4i inhibitörleri	4/50(%8)	11/98(%11,2)	*
Metformin + DPP4i	3/31(%9,7)	12/117(%10,3)	*
Metformin + Sülfonilüre	1/14(%7,1)	14/134(%10,4)	*
Üçlü Kombinasyon	4/22(%18,2)	11/126(%8,7)	*

* En az bir hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

4.8. Çalışma Popülasyonundaki Vakaların Komorbidite Dağılımı Ve Komorbiditelerin Sars-Cov-2 Pcr Sonuçlarına Etkisi

Çalışma popülasyonunda, 390 kişide (%91,1) diyabete ek olarak en az bir komorbidite (kronik diyabetik komplikasyonlar ve hipertansiyon, kanser, psikiyatrik bozukluklar gibi kronik diğer hastalıklar) saptanırken, 38 kişide (%8,9) kişi de başka hiçbir hastalık tanısı bulunmamakta idi. Tüm çalışma grubundaki 287 (%66,6) bireyde hipertansiyon tanısı mevcuttu.

Ek komorbiditesi olanlarla olmayanların PCR pozitiflik oranları benzer saptandı (%33,8 vs %47,4, p=0,110). Hipertansiyon tanısı bulunanlarla bulunmayanların da PCR sonuçları benzer saptandı (%33,8 vs %36,4, p=0,590).

T2DM'nin kronik komplikasyonları açısından incelendiğinde tüm popülasyonda 176 (%40,8) hastada makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay), 246 (%57,1) hastada mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) olup 115

(%26,7) hastada hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlar bulunmakta idi. Başka herhangi bir ek hastalık tanısı bulunmayan, kronik diyabetik komplikasyonlarda birisine sahip olan 131 (%30,4) hasta bulunmakta idi.

Tablo 4.10. Komorbidite durumuna göre SARS-COV-2 PCR sonuç dağılımı

		SARS-CoV-2 PCR sonucu		Toplam	p Değeri
		Negatif	Pozitif		
Komorbid Hastalık¹	Olan	258 (%66,2)	132 (%33,8)	390	0,11
	Olmayan	20 (%52,6)	18 (%47,4)	38	
Hipertansiyon	Olan	190 (%66,2)	97 (%33,8)	287	0,59
	Olmayan	89 (%63,6)	51 (%36,4)	140	
Makrovasküler Komplikasyon²	Olan	109 (%61,9)	67(%38,1)	176	0,302
	Olmayan	168 (%67,2)	82 (%32,8)	250	
Mikrovasküler Komplikasyon³	Olan	165 (%67,1)	81(%32,9)	246	0,306
	Olmayan	112 (%62,2)	68 (%37,8)	180	
Hem Makrovasküler hem de Mikrovasküler Komplikasyon	Olan	71 (%61,7)	44 (%38,3)	115	0,424
	Olmayan	206 (%66,2)	105 (%33,8)	311	
Makrovasküler veya Mikrovasküler Komplikasyon	Olan	203 (%66,1)	104 (%33,9)	307	0,497
	Olmayan	74 (%62,2)	45 (%37,8)	119	
Yalnız Kronik Diyabetik Komplikasyon⁴	Olan	94 (%71,8)	37 (%28,2)	131	0,242
	Olmayan	38 (%62,3)	23 (%37,7)	61	

¹ Komorbid hastalık: Tüm kronik diyabetik komplikasyonlar ve hipertansiyon, kanser, psikiyatrik bozukluklar gibi kronik diğer hastalıklar

² Makrovasküler komplikasyon: Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olay

³ Mikrovasküler komplikasyon: Diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati

⁴ Kronik diyabetik komplikasyon: Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar

T2DM'nin kronik komplikasyonları açısından incelendiğinde tüm popülasyonda 176 (%40,8) hastada makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay), 246 (%57,1) hastada mikrovasküler

komplasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) olup 115 (%26,7) hastada hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplasyonlar bulunmakta idi. Başka herhangi bir ek hastalık tanısı bulunmayan, kronik diyabetik komplasyonlarda birisine sahip olan 131 (%30,4) hasta bulunmakta idi.

Kronik diyabetik komplasyonları olanlarla olmayanların PCR sonuçları benzer bulundu. Makrovasküler komplasyonların bulunup bulunmaması (%38,1 vs %32,8, $p=0,302$), mikrovasküler komplasyonların bulunup bulunmaması (%32,9 vs %37,8, $p=0,306$), hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplasyonların bulunup bulunmaması (%38,3 vs %33,8, $p=0,424$) veya herhangi bir ek komorbidite bulunmayan yalnızca kronik diyabet komplasyonunun bulunup bulunmaması (%28,2 vs %37,3, $p=0,242$) PCR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka sebep olmadı. Komorbidite durumu ve kronik DM komplasyonları verileri tablo 4.10'da sunulmuştur.

4.9. Çalışma Popülasyonunda Sigara Ve Alkol Kullanım Durumuna Göre Covid Verileri

Çalışma popülasyonundaki hastaların sigara veya alkol kullanma durumlarına göre PCR sonuçları karşılaştırıldı. Hiç sigara kullanmamış 268 hastanın 103'ünde (%38,4) pozitif PCR sonucu saptanmışken, sigarayı bırakmış 81 hastanın 22'sinde (%27,2); aktif olarak sigara kullanmakta olan 55 hastanın da 16'sında (%29,1) pozitif PCR sonucu mevcut idi. Daha önce içmiş ve halen içmekte olan hastaların %27,9'unun pozitif PCR sonucu mevcutken, hiç sigara kullanmamış hastaların %38,4'ünde pozitif PCR sonucu saptandı ($p=0,047$).

Çalışmada hiç alkol kullanmamış 381 hasta mevcuttu. Bu hastaların 134'ünde (%35,2) pozitif PCR sonucu mevcut idi. Sosyal içici olan 17 hastanın 4'ünde (%23,5) pozitif PCR sonucu mevcutken alkol bağımlılığı bulunan 3 hastanın hiçbirinde pozitif PCR sonucu bulunmamakta idi. Hiç alkol almayan hastaların %35,2'sinde pozitif PCR sonucu mevcutken, alkol alan hastaların %20'sinde pozitif PCR sonucu saptandı ($p=0,228$). Alkol ve sigara kullanımına göre PCR sonucu tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11. Sigara ve alkol kullanımına göre SARS-CoV-2 PCR sonuç dağılımı

		SARS-CoV-2 PCR Sonucu		Toplam	p Değeri
		Negatif	Pozitif		
Sigara Kullanımı	İçmeyen	165 (%61,6)	103 (%38,4)	268	0,047
	Eski ve Aktif İçici	98 (%72,1)	38 (%27,9)	136	
Alkol Kullanımı	İçmeyen	247(%64,8)	134(%35,2)	381	0,228
	İçen	16(%80)	4(%20)	20	

4.10. İlaçların Sars-Cov-2 Pcr Pozitifliğine Etkisi

Çalışma grubundaki hastaların kullandıkları antidiyabetik tedavilerin, PCR testi sonuçlarına etkisi incelendi. Öncelikle çalışma grubunda en çok kullanılan iki ilaç grubu olan metformin ve DPP4 inhibitörü ilaçları alanlar irdelendi. Monoterapi olarak ya da herhangi bir kombinasyon tedavisi ile metformin kullanan vakaların %37'sinde (138 vakada), metformin kullanmayan vakaların ise %22'sinde (13 vakada) PCR sonucu pozitif saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,038$). Ancak monoterapi olarak yalnızca metformin alanlar, metformini hiç almayıp diğer tedavileri kullananlarla kıyaslandığında PCR pozitifliği benzer saptandı (%39 vs %32, $p=0,184$). DPP4 inhibitörlerini kullananlar ise ne toplamda ne kombinasyon halinde ne de monoterapide PCR pozitifliğinde anlamlı fark bulunmadı.

Metformin doz verileri olan hastalar içinde, metformin kullananlarda PCR negatif olanların (235 kişi) günlük ortalama dozu 1746 mg iken pozitif olanların (137 kişi) günlük ortalama dozu 1737 mg saptandı ($p=0,849$). Metformin kullanım süresi verileri olan hastalar içinde, metformin kullananlarda PCR negatif olanların (252 kişi) ortalama ilaç kullanım süresi 7,4 yıl iken, pozitif olanların (133 kişi) ortalama ilaç kullanım süresi 7,6 yıl saptandı ($p=0,762$). İlaç kullanım dozu ve süresi arasında bir farklılık saptanmadı.

Kombinasyonda en çok kullanılan ilaçlar olan metformin ve DPP4 inhibitörü kombinasyonu ile metformin ve sülfonilüre kombinasyonu karşılaştırıldığında da PCR pozitifliği açısından fark olmadığı görüldü. Metformin ve DPP4 inhibitörü kombinasyonu alanların %31'i (32 kişi), metformin ve sülfonilüre kombinasyonu alanların %47'si (14 kişi) PCR pozitif saptandı ($p=0,082$). Her ne kadar sülfonilürel kombinasyonda oran yüksek çıksa da anlamlı bulunmadı. Sülfonilüre alanlar ve DPP4 inhibitörü alanlar (monoterapi ve/veya her türlü kombinasyon dahil) kıyaslandı. Her ikisini de alanlar bu kıyaslamada

dışarıda tutuldu. Buna göre DPP4 inhibitörü alanların %33'ü (41 kişi), sülfonilüre alanların %48'i (19 kişi) PCR pozitif saptandı (p=0,069). Bu karşılaştırmada da sülfonilüre ile tedavi edilenlerde oran yüksek çıksa da anlamlı bulunmadı.

Diğer oral antidiyabetik tedavi seçeneklerinin kullanılıp kullanılmamasının PCR testi sonuçlarına anlamlı etkisi saptanmadı. Ayrıntılı bulgular tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Kullanılan antidiyabetik tedaviye göre SARS-CoV-2 PCR sonuç dağılımı*

	Kullananlarda PCR+ olanlar	Kullanmayanlarda PCR+ olanlar	p Değeri
Metformin	138 (%37)	13 (%22)	0,038
Sülfonilüre	29 (%40)	122 (%34)	0,419
-Gliklazid	26 (%41)	125 (%34)	0,323
-Glimepirid	3 (%33)	148 (%35)	1
Meglitinid analogu**	2 (%50)	149 (%35)	0,615
Tiozolidinedionlar ***	7(%39)	144(%35)	0,802
SGLT-2 inhibitörleri	19(%33)	132 (%35)	0,882
-Empagliflozin	9 (%32)	142 (%35)	0,839
-Dapagliflozin	10 (%35)	141 (%35)	1
GLP-1 analoglar	1(%33)	150 (%35)	1
DPP-4i monoterapisi	9 (%33)	142 (%35,1)	1
DPP-4 inhibitörleri	51(%32)	100 (%37)	0,402
-Sitagliptin	25 (%29)	126 (%37)	0,209
-Linagliptin	11 (%33)	140 (%35)	1
-Saksagliptin	2 (%50)	149 (%35)	0,615
-Vildagliptin	13 (%37)	138 (%35)	0,854
Metformin + DPP4i	32 (%31)	119 (%36)	0,345
Metformin + GLP-1a	1 (%50)	145 (%34)	1
Metformin + Sülfonilüre	14 (%47)	137 (%34)	0,171
Üçlü Kombinasyon	22 (%39)	129 (%34)	0,548
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0 (%0)	151 (%36)	0,102

*Tabloda verilen ve monoterapi olduğu belirtilmeyen ilaçlar monoterapi ve/veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaktadır.

** Toplamda 3 hasta nateglinid, 1 hasta repaglinid olmak üzere 4 hasta meglitinid analogu kullanılmaktadır. PCR pozitif olan 2 hastadan biri repaglinid, diğeri nateglinid kullanılmaktadır.

*** Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

SARS-CoV-2 PCR pozitifliği için çoklu lojistik modelinde, metformin kullanımı, yaş, aşı durumu, CoronaVac (Sinovac) sayısı, Pfizer-BioNTech sayısı, aşı sayısı, sigara içme durumu ve sigara içme miktarı değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda COVID-19 aşısı, CoronaVac (Sinovac) sayısı ve paket/yıl cinsinden sigara

kullanımı anlamlı bulundu. SARS-CoV-2 PCR pozitifliği riski; COVID-19 aşısı olanlarda olmayanlara göre 6,556 kat fazla idi. Sinovac aşısındaki her bir dozluk artış, PCR pozitif olma riskini %37 azaltır. Bulgular tablo 4.13'te sunulmuştur.

Tablo 4.13. “SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği” için Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

PCR Pozitifliği İçin Risk Faktörleri n ₀ :280 n ₁ :151	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	OR	%95 G.A.	p-değeri	OR	%95 G.A.	p-değeri
Metformin	2,033	1,059-3,901	0,033	-	-	-
Sülfonilüre	1,275	0,760-2,139	0,357			
DPP4-inhibitörleri	0,825	0,545-1,248	0,362			
SGLT-2 inhibitörleri	0,917	0,508-1,654	0,773			
Yaş	0,981	0,964-0,997	0,024	-	-	-
VKI	0,992	0,957-1,029	0,677			
DM Yaşı	0,989	0,961-1,018	0,462			
HbA1c Düzeyi (Yüzde değerindeki 0,1'lik değişim)	1,006	0,992-1,020	0,391			
Kreatinin (0,1 mg/dl'lik değişim)	1,011	0,964-1,061	0,638			
tGFH	1,002	0,991-1,013	0,743			
COVID-19 aşı durumu	3,543	0,789-15,918	0,099	6,556	1,401-30,668	0,017
CoronaVac (Sinovac) doz sayısı	0,680	0,565-0,818	<0,001	0,625	0,510-0,765	<0,001
Pfizer-BioNTech doz sayısı	1,156	0,949-1,408	0,151	-	-	-
Toplam aşı dozu	0,787	0,662-0,935	0,007	-	-	-
Sigara İçme Miktarı	0,984	0,969-0,999	0,036	0,983	0,967-0,999	0,036
25-OH-D düzeyi	0,995	0,978-1,012	0,525			

OR: Odds Oranı, %95 G.A: %95 Güven Aralığı, VKİ: vücut kitle indeksi, 25-OH-D: 25 hidroksi kolekalsiferol, HbA1c: glikolizlenmiş hemoglobin

4.11. Yalnızca Sars-Cov-2 Pcr Testi Pozitif Olan Hastalarda İlaçların Hastalığın Şiddeti Üzerine Etkileri

Çalışmadaki PCR pozitif olan hastalar, hastalığın kliniğine göre gruplandırılarak incelendi. Tüm PCR pozitif olan hastalar incelendiğinde, tek başına veya kombinasyon şeklinde sülfonilüre kullananların (sülfonilüre monoterapisi alan yalnızca 2 hasta vardır) %48,3'ü (14 vaka), kullanmayanların %71,3'ü (87 vaka) grip benzeri hastalık geçirdi (p=0,027), geri kalanlarda pnömoni saptandı. Diğer bir deyişle, sülfonilüre tedavisi alanların %51,7'si hastalığı pnömoni şeklinde daha ağır geçirirken, sülfonilüre almayanların %28,7'si hastalığı daha ağır geçirdi. Sülfonilüre alan 29 hastanın 26'sı gliklazid aldığı için, bu sonucun

yalnızca gliklazid etken maddesi için geçerli olduğu söylenebilir. Gliklazid dışındaki sülfonilüre alan 3 hasta çıkarıldığında, benzer şekilde kullanmayanlarda daha fazla oranda grip benzeri klinik saptandı (%71,2 vs %46,2, p=0,021). Diğer oral antidiyabetik tedavi seçeneklerinin kullanılıp kullanılmamasının hastalığın ağırlığı üzerine etkileri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıntılı bulgular tablo 4.14'te sunulmuştur.

Tablo 4.14. Kullanılan anti-diyabetik ilaçların, hastalığın şiddeti üzerine etkileri¹

	Kullananlarda Grip benzeri geçirenler	Kullanmayanlarda Grip benzeri geçirenler	p Değeri
Metformin	93(%67,4)	8(%61,5)	0,76
Sülfonilüre	14(%48,3)	87(%71,3)	0,027
-Gliklazid	12(%46,2)	89(%71,2)	0,021
-Glimeperid	2(%66,7)	99(%66,9)	*
Meglitinid analogu ²	2(%100)	99(%66,4)	*
Tiazolidinedionlar ³	5(%71,4)	96(%66,7)	*
SGLT-2 inhibitörleri	14(%73,7)	87(%65,9)	0,608
-Empagliflozin	7(%77,8)	94(%66,2)	*
-Dapagliflozin	7(%70)	94(%66,7)	*
GLP-1 analoglar	1(%100)	100(%66,7)	*
DPP-4i monoterapisi	6(%66,7)	95(%66,9)	*
DPP-4 inhibitörleri	31(%60,8)	70(%70)	0,277
-Sitagliptin	13(%52)	88(%69,8)	0,104
-Linagliptin	8(%72,7)	93(%66,4)	*
-Saksagliptin	1(%50)	100(%67,1)	*
-Vildagliptin	9(%69,2)	92(%66,7)	*
Metformin + DPP4i	19(%59,4)	82(%68,9)	0,397
Metformin + GLP-1a	1(%100)	96(%66,2)	*
Metformin + Sülfonilüre	8(%57,1)	93(%67,9)	0,552
Metformin + SGLT-2i	0	101(%66,9)	**
Metformin + TZD	0	101(%66,9)	**
Metformin + Glinid	0	101(%66,9)	**
Üçlü Kombinasyon	13(%59,1)	88(%68,2)	0,464
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	101(%66,9)	**

¹ Tabloda hastalığı grip benzeri semptomlarla ayaktan geçiren hastaların oranları verilmektedir. Diğer kalan hastaları, pnömoni olup ayaktan takip edilenler ve pnömoni olup hastaneye yatırılanlardan oluşturmaktadır.

² Toplamda 3 hasta nateglinid, 1 hasta repaglinid olmak üzere 4 hasta meglitinid analogu kullanmaktadır. PCR+ olan 2 hastadan biri repaglinid, diğeri nateglinid kullanmaktadır.

³ Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Grip benzeri semptomlarla hastalığı geçirenler arasında metformin-SGLT-2 inhibitörü, metformin-TZD, metformin-glinid kombinasyonu alan ve metforminsiz kombinasyon alan hasta yoktur.

SARS-CoV-2 PCR pozitifliği için çoklu lojistik modelinde, sülfonilüre kullanımı, DPP4-inhibitörleri, kreatinin düzeyi, tGFH, Sinovac sayısı, sigara içme miktarı ve 25-OH-D düzeyi değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda bahsi geçen antidiyabetik ajanların kliniğe etkisi anlamlı bulunmadı. Sadece kreatinin düzeyi anlamlı bulundu. PCR pozitif olanlarda, kreatinin düzeyindeki 0,1 mg/dl’lik bir artış, grip benzeri kliniğine göre diğer kategorisinde olma riskini %25 artırdı. Sonuçlar tablo 4.15’te sunulmuştur.

Tablo 4.15. PCR (+) olanlarda, “Grip Benzeri”ne Karşılık “Diğer” Kategorisi için Tekli ve Çoklu Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

PCR (+) Olanlarda Grip Benzeri Klinikte Olması İçin Risk Faktörleri n ₀ :101 n ₁ :50	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	OR	%95 G.A.	p-değeri	OR	%95 G.A.	p-değeri
Metformin	0,774	0,240-2,501	0,669			
Sülfonilüre	2,663	1,164-6,091	0,020	-	-	-
DPP4 inhibitörleri	1,505	0,743-3,051	0,256	-	-	-
SGLT-2 inhibitörleri	0,690	0,234-2,039	0,503			
Yaş	1,007	0,978-1,037	0,639			
VKI	1,013	0,954-1,075	0,680			
DM Yaşı	1,028	0,978-1,081	0,275			
HbA1c Düzeyi (yüzde değerinde 0,1’lik değişim)	1,012	0,989-1,036	0,314			
Kreatinin (0,1mg/dl’lik değişim)	1,083	0,976-1,201	0,132	1,256	1,032-1,528	0,023
tGFH	0,985	0,968-1,002	0,082	-	-	-
COVID-19 aşısı durumu	-	-	-			
CoronaVac (Sinovac) doz sayısı	0,814	0,588-1,126	0,214	-	-	-
Pfizer-BioNTech doz sayısı	1,040	0,725-1,491	0,831			
Toplam aşısı dozu	0,827	0,581-1,177	0,292			
Sigara İçme Durumu						
Eski içici	0,907	0,338-2,429	0,845			
Aktif içici	0,648	0,195-2,156	0,479			
Sigara İçme Miktarı	0,980	0,949-1,012	0,210	-	-	-
25-OH-D düzeyi	1,021	0,986-1,057	0,239	-	-	-

OR: Odds Oranı, %95 G.A: %95 Güven Aralığı, VKİ: vücut kitle indeksi, 25-OH-D: 25 hidroksi kolekalsiferol, HbA1c: glikolizlenmiş hemoglobin

COVID-19 geçirip yalnızca ayaktan takip edilen hastalar incelendiğinde (yatırılan hastalar analiz dışı bırakıldığında), sülfonilüreler dışındaki diğer diyabet ilaçlarında anlamlı

bir sonuç elde edilmedi. COVID-19 geçirip ayaktan takip edilen ve sülfonilüre alan 22 hasta bulunmakta idi. Bu hastalardan 20'si gliklazid alırken 2 hasta glimepirid almakta idi. Yalnızca gliklazid alanlara bakıldığında, gliklazid alanların %40'ı (8 hasta) pnömoni geçirirken, almayanların %18,3'ünün (20 hasta) pnömoni geçirdiği görüldü (p=0,041). Bu vakalara glimepirid alan diğer 2 vaka daha eklendiğinde yani tüm sülfonilüre grubu ilaç kullanan vakalara bakıldığında, pnömoni geçirenler sülfonilüre alanlarda %36,4, almayanlarda %18,7 saptandı (p=0,088). Sonuçlar tablo 4.16'da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Hastalığı ayakta geçiren COVID-19 hastalarında, kullanılan anti-diyabetik ilaçların hastalığın ağırlığı üzerine etkileri¹

	Kullananlarda ayaktan pnömoni geçirenler	Kullanmayanlarda ayaktan pnömoni geçirenler	p Değeri
Metformin	26(%21,8)	2(%20)	*
Sülfonilüre	8(%36,4)	20(%18,7)	0,088
-Gliklazid	8(%40)	20(%18,3)	0,041
-Glimepirid	0(%0)	28(%22)	*
Meglitinid analogu	0(%0)	28(%22)	*
Tiozalidinedionlar ²	2(%28,6)	26(%21,3)	*
SGLT-2 inhibitörleri	2(%12,5)	26(%23)	*
-Empagliflozin	0(%0)	28(%23)	*
-Dapagliflozin	2(%22,2)	26(%21,7)	*
GLP-1 analoglar	0(%0)	28(%21,9)	*
DPP-4i monoterapisi	1(%14,3)	27(%22,1)	*
DPP-4 inhibitörleri	10(%24,4)	18(%20,5)	0,65
-Sitagliptin	6(%31,6)	22(%20)	0,364
-Linagliptin	1(%11,1)	27(%22,5)	*
-Saksagliptin	1(%50)	27(%21,3)	*
-Vildagliptin	2(%18,2)	26(%22)	*
Metformin + DPP4i	8(%29,6)	20(%19,6)	0,296
Metformin + GLP-1a	0(%0)	27(%22)	*
Metformin + Sülfonilüre	4(%33,3)	24(%20,5)	*
Metformin + SGLT-2i	0(%0)	28(%21,7)	**
Metformin + TZD	0(%0)	28(%21,7)	**
Metformin + Glinid	0(%0)	28(%21,7)	**
Üçlü Kombinasyon	4(%23,5)	24(%21,4)	*
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	28(%21,7)	**

¹ Tabloda hastalığı yalnızca ayaktan takip edilen pnömoni kliniği olan hastaların oranları verilmektedir. Grip benzeri kliniği olanlar ile servis ya da yoğun bakım takibi ihtiyacı olanlar analiz dışında bırakılmıştır.

² Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Ayaktan takip edilen pnömoni kliniği olan hastalar içerisinde glimepirid, meglitinid analogu, empagliflozin, GLP-1a, metformin + GLP-1a, metformin + SGLT-2i, metformin + TZD, metformin + Glinid ve metformin içermeyen kombinasyon tedavisi alan hasta yoktur.

Çalışma grubundaki hastaların hastaneye yatış ihtiyacı, kullanılan oral antidiyabetik ilaç gruplarına göre incelendi. Sonuçlar tablo 4.17’de sunulmuştur. Hiçbir antidiyabetik ilaç, hastaneye yatış ihtiyacını anlamlı olarak etkilemedi.

Tablo 4.17. Kullanılan anti-diyabetik tedavinin hastaneye yatış üzerine etkileri¹

	Kullananlarda Hastaneye Yatırılanlar	Kullanmayanlarda Hastaneye Yatırılanlar	p Değeri
Metformin	19(% 13,8)	3(% 23,1)	*
Sülfonilüre	7(% 24,1)	15(% 12,3)	0,140
-Gliklazid	6(% 23,1)	16(% 12,8)	0,148
-Glimeperid	1(% 33,3)	21(% 14,2)	*
Meglitinid analogu	0(% 0)	22(% 14,8)	**
Tiozolidinedionlar ²	0(% 0)	22(% 15,3)	**
SGLT-2 inhibitörleri	3(% 15,8)	19(% 14,4)	*
-Empagliflozin	2(% 22,2)	20(% 14,1)	*
-Dapagliflozin	1(% 10)	21(% 14,9)	*
GLP-1 analoglar	0(% 0)	22(% 14,7)	**
DPP-4i monoterapisi	2(% 22,2)	20(% 14,1)	*
DPP-4 inhibitörleri	10(% 19,6)	12(% 12)	0,229
-Sitagliptin	6(% 24)	16(% 12,7)	0,209
-Linagliptin	2(% 18,2)	20(% 14,3)	*
-Saksagliptin	0(% 0)	22(% 14,8)	**
-Vildagliptin	2(% 15,4)	20(% 14,5)	*
Metformin + DPP4i	5(% 15,6)	17(% 14,3)	*
Metformin + GLP-1a	0(% 0)	22 (% 15,2)	**
Metformin + Sülfonilüre	2(% 14,3)	20(% 14,6)	*
Metformin + SGLT-2i	0(% 0)	22(% 14,6)	**
Metformin + TZD	0(% 0)	22(% 14,6)	**
Metformin + Glinid	0(% 0)	22(% 14,6)	**
Üçlü Kombinasyon	5(% 22,7)	17(% 13,2)	*
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(% 0)	22(% 14,6)	**

¹ Tabloda hastalığı yalnızca servis veya yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların oranları verilmektedir. Grip benzeri kliniğe sahip olanlar ile ayaktan takip edilen pnömoni kliniğine sahip olanlar analiz dışında bırakılmıştır.

² Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Hastanede yatırılarak takip edilen hastalar içerisinde meglitinid analogu, TZD, GLP-1a, Saksagliptin tedavileri ile Metformin + GLP-1a, Metformin + SGLT-2i, Metformin + TZD, Metformin + Glinid, Metformin içermeyen kombinasyon tedavisi kullanan hasta bulunmamaktadır.

PCR pozitif olanlarda, yatırılarak takip edilme ihtiyacı için çoklu lojistik modelinde, sülfonilüre kullanımı, DPP4-inhibitörleri, kreatinin düzeyi, tGFH, CoronaVac (Sinovac) doz sayısı, Pfizer-BioNTech doz sayısı ve 25-hidroksi kolekalsiferol düzeyi analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda kreatinin düzeyi ve CoronaVac (Sinovac) doz sayısı anlamlı bulundu. PCR pozitif hastalarda, kreatinin düzeyindeki 0,1 mg'dl'lik artış, yatırılarak takip edilen hasta olma riskini 1,36 kat artırdı. PCR pozitif hastalarda, CoronaVac (Sinovac) aşısındaki bir birimlik artış, yatırılarak takip edilen hasta olma riskini %54 azalttı. Bulgular tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. PCR (+) olanlarda, ayaktan takip edilen hasta kliniğine karşılık yatan hasta kategorisi için tekli ve toklu lojistik regresyon analizi sonuçları

PCR+ olanlarda Yatan Hasta Olması İçin Risk Faktörleri n ₀ :129 n ₁ :22	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	Odds Oranı	%95 G.A.	p-değeri	Odds Oranı	%95 G.A.	p-değeri
Metformin	0,532	0,134-2,111	0,370			
Sülfonilüre	2,270	0,829-6,217	0,111	-	-	-
DPP4 inhibitörleri	1,789	0,715-4,476	0,214	-	-	-
SGLT-2 inhibitörleri	1,115	0,296-4,197	0,872			
Yaş	1,004	0,965-1,044	0,849			
VKI	1,022	0,948-1,102	0,564			
DM Yaşı	1,014	0,951-1,081	0,680			
HbA1c Düzeyi (Yüzde değerindeki 0,1'lik değişim)	0,999	0,967-1,032	0,945			
Kreatinin (0,1 mg/dl'lik değişim)	1,111	0,993-1,243	0,067	1,361	1,102-1,680	0,004
tGFH	0,982	0,961-1,003	0,095	-	-	-
COVID-19 aşı durumu	-	-	-			
CoronaVac (Sinovac) doz sayısı	0,642	0,406-1,016	0,058	0,463	0,217-0,986	0,046
Pfizer-BioNTech doz sayısı	1,380	0,803-2,371	0,244	-	-	-
Toplam aşı dozu	0,810	0,512-1,283	0,369			
Sigara İçme Durumu						
Eski içici	1,413	0,417-4,791	0,579			
Aktif içici	0,908	0,186-4,432	0,905			
Sigara İçme Miktarı	0,987	0,946-1,031	0,564			
25-OH-D düzeyi	1,028	0,980-1,078	0,266	-	-	-

OR: Odds Oranı, %95 G.A.: %95 Güven Aralığı, VKİ: vücut kitle indeksi, 25-OH-D: 25 hidroksi kolekalsiferol, HbA1c: glikolizlenmiş hemoglobin

Çalışma grubunda ayaktan takip edilen ve yatırılan tüm COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların hastaneye yatış ihtiyacı, kullanılan oral antidiyabetik gruplarına göre incelendi. Sonuçlar tablo 4.19’da sunulmuştur. Vaka sayılarına göre istatistik analiz yapılabilen gruplarda, hiçbir antidiyabetik ilaç pnömoni geçiren vakalarda hastaneye yatış ihtiyacını anlamlı olarak etkilemedi.

Tablo 4.19. Tüm pnömoni geçiren hastalarda (ayaktan ve yatan), ilaçların yatış üzerine etkisi¹

	Kullananlarda yatırılarak takip edilen pnömoniler	Kullanmayanlarda yatırılarak takip edilen pnömoniler	p Değeri
Metformin	19(%42,2)	3(%13,6)	**
Sülfonilüre	7(%46,7)	15(%42,9)	1
-Gliklazid	6(%42,9)	16(%44,4)	1
-Glimepirid	1(%100)	21(%42,9)	**
Meglitinid analogu	0(%0)	22(%44)	***
Tiozolidinedionlar ²	0(%0)	22(%45,8)	**
SGLT-2 inhibitörleri	3(%60)	19(%42,2)	**
-Empagliflozin	2(%100)	20(%41,7)	**
-Dapagliflozin	1(%33,3)	21(%44,7)	**
GLP-1 analoglar	0(%0)	22(%44)	***
DPP-4i monoterapisi	2(%66,7)	20(%42,6)	**
DPP-4 inhibitörleri	10(%50)	12(%40)	0,567
-Sitagliptin	6(%50)	16(%42,1)	0,743
-Linagliptin	2(%66,7)	20(%42,6)	**
-Saksagliptin	0(%0)	22(%44,9)	**
-Vildagliptin	2(%50)	20(%43,5)	**
Metformin + DPP4i	5(%38,5)	17(%45,9)	**
Metformin + GLP-1a	0(%0)	22(%44,9)	***
Metformin + Sülfonilüre	2(%33,3)	20(%45,5)	**
Metformin + SGLT-2i	0(%0)	22(%44)	***
Metformin + TZD	0(%0)	22(%44)	***
Metformin + Glinid	0(%0)	22(%44)	***
Üçlü Kombinasyon	5(%55,6)	17(%41,5)	**
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	22(%44)	***

¹ Analize yalnızca pnömoni geçirenler alınmıştır, grip benzeri kliniğe sahip olanlar dahil edilmemiştir.

² Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Hastanede yatırılarak takip edilen hastalar içerisinde meglitinid analogu, TZD, GLP-1a, Saksagliptin tedavileri ile metformin + GLP-1a, metformin + SGLT-2i, metformin + TZD, metformin + Glinid, Metformin içermeyen kombinasyon tedavisi kullanan hasta bulunmamaktadır.

4.12. Tüm Çalışma Popülasyonunda (Tüm Sars-Cov-2 Pcr Negatif Ve Pozitif Vakalar) İlaçların Covid-19 Kliniği Üzerine Etkileri

COVID-19 negatif vakalar içinde, yalancı negatifler veya asemptomatik olup test edilmemiş pozitif vakalar olabileceği için, bu bölümde PCR testi negatif ve pozitif tüm vakalar incelenerek yeniden gruplama ve analiz yapılmıştır. İlk olarak yalnızca ayaktan takip edilen hastalar içinde PCR testi negatif olanlar ve grip benzeri kliniğe sahip hastalar hafif hastalık olarak, ayaktan takip edilen COVID-19 pnömonisi vakaları ise ağır hastalık olarak kabul edilip, adı geçen antidiyabetik tedavi alanlar ve almayanlar karşılaştırıldı. Veriler tablo 4.20’de sunulmuştur. İncelemeler sonucunda gliklazid etken maddesini kullanan hastalarda, ağır hastalık yani ayaktan takip edilen pnömoni oranı, ilacı kullanmayan gruba göre daha yüksek saptandı (%13,8 vs. %5,7; p=0,043).

Tablo 4.20. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar ve hastalığı ayaktan geçirenler içinde (yatan hastalar dahil edilmemiştir), ilaçların hastalığın şiddeti üzerine etkileri. (Ayaktan PCR negatifler ve grip gibi geçirenler hafif hastalık, ayaktan pnömoni gibi geçirenler ağır hastalık olarak kabul edilmiştir)

	Kullananlarda Ağır Klinik	Kullanmayanlarda Ağır Klinik	p Değeri
Metformin	26(%7,3)	2(%3,6)	0,402
Sülfonilüre	8(%12,1)	20(%5,8)	0,104
-Gliklazid	8(%13,8)	20(%5,7)	0,043
-Glimepirid	0(%0)	28(%7)	*
Meglitinid analogu	0(%0)	28(%6,9)	*
Tiozolidinedionlar ¹	2(%7,1)	26(%6,6)	*
SGLT-2 inhibitörleri	2(%3,7)	26(%7,3)	*
-Empagliflozin	0(%0)	28(%7,3)	*
-Dapagliflozin	2(%7,1)	26(%6,8)	*
GLP-1 analoglar	0(%0)	28(%6,9)	*
DPP-4i monoterapisi	1(%4)	27(%7)	*
DPP-4 inhibitörleri	10(%6,8)	18(%6,9)	1
-Sitagliptin	6(%7,5)	22(%6,7)	0,806
-Linagliptin	1(%3,2)	27(%7,1)	*
-Saksagliptin	1(%3,6)	27(%6,7)	*
-Vildagliptin	2(%6,1)	26(%6,9)	*
Metformin + DPP4i	8(%8,1)	20(%6,5)	0,647
Metformin + GLP-1a	0(%0)	27(%6,7)	**
Metformin + Sülfonilüre	4(%14,3)	24(%6,3)	0,114
Metformin + SGLT-2i	0(%0)	28(%6,8)	**
Metformin + TZD	0(%0)	28(%6,8)	**
Metformin + Glinid	0(%0)	28(%6,8)	**
Üçlü Kombinasyon	4(%7,8)	24(%6,7)	0,766
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	28(%7)	*

¹ Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Tanımlanan analiz grubu içerisinde glimepirid, meglitinid analogu, empagliflozin, GLP-1a tedavileri ile metformin + SGLT-2i, metformin + TZD, metformin + glinid kombinasyon tedavisi kullanan hasta bulunmamaktadır.

Tüm çalışma popülasyonundaki bireyler içerisinde asemptomatik ve grip benzeri kliniğe sahip olanlar ile diğer hastalar için yapılan çoklu lojistik modelinde, sülfonilüre kullanımı, HbA1c düzeyi, kreatinin düzeyi, tGFH, CoronaVac (Sinovac) sayısı, aşı sayısı, sigara içme durumu ve sigara içme miktarı değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik

regresyon analizi sonucunda tGFH ve CoronaVac (Sinovac) sayısı anlamlı bulundu. tGFH'deki bir mg/dl'lik artış, pnömoni olma riskini %2 azaltırken CoronaVac (Sinovac) aşısındaki bir doz artış, pnömoni olma riskini %41 azalttı. Bulgular Tablo 4.21'de sunulmuştur.

Tablo 4.21. Asemptomatik ve grip benzeri kliniğe sahip vakalara karşılık pnömoni için tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

Asemptomatik ve grip benzeri kliniğe sahip vakalara karşılık pnömoni olması için risk faktörleri n ₀ :381 n ₁ :50	Tekli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	Odds Oranı	%95 G.A.	p-değeri	Odds Oranı	%95 G.A.	p-değeri
Metformin	1,454	0,552-3,830	0,448			
Sülfonilüre	2,387	1,226-4,647	0,011	-	-	-
DPP4-inhibitörleri	1,174	0,642-2,146	0,602			
SGLT-2-inhibitörleri	0,703	0,267-1,853	0,476			
Yaş	0,991	0,966-1,016	0,470			
VKI	1,004	0,952-1,059	0,872			
DM Yaşı	1,011	0,971-1,053	0,582			
HbA1c Düzeyi (Yüzde değerindeki 0,1'lik değişim)	1,013	0,994-1,032	0,188	-	-	-
Kreatinin (0,1 mg/dl'lik değişim)	1,035	0,980-1,092	0,215	-	-	-
tGFH	0,989	0,974-1,004	0,139	0,981	0,965-0,998	0,028
COVID-19 aşı durumu	-	-	-			
CoronaVac (Sinovac) doz sayısı	0,651	0,492-0,861	0,003	0,588	0,429-0,804	0,001
Pfizer-BioNTech doz sayısı	1,146	0,844-1,555	0,382			
Toplam aşı dozu	0,773	0,608-0,983	0,035	-	-	-
Sigara İçme Durumu						
Eski içici	0,630	0,268-1,477	0,288	-	-	-
Aktif içici	0,522	0,178-1,534	0,237	-	-	-
Sigara İçme Miktarı	0,973	0,945-1,001	0,058	-	-	-
25-OH-D düzeyi	1,006	0,983-1,029	0,601			

OR: Odds Oranı, %95 G.A: %95 Güven Aralığı, VKİ: vücut kitle indeksi, 25-OH-D: 25 hidroksi kolekalsiferol, HbA1c: glikolizlenmiş hemoglobin

Hastaneye yatış gereksinimi, şiddetli COVID-19 hastalığını gösteren faktörlerden birisidir. Bu nedenle tüm çalışma popülasyonunda, tüm ilaç gruplarında, kullanılan

antidiyabetik tedavinin hastane yatışı oranlarına etkisine bakıldı. Yapılan değerlendirmelerde, vaka sayılarına göre istatistik analiz yapılabilen gruplarda, kullanılan oral antidiyabetik tedavi ile hastaneye yatış gereksinimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Veriler tablo 4.22’de sunulmuştur.

Tablo 4.22. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar da dahil olmak üzere tüm çalışma popülasyonu içinde ilaçların yatış gereksinimi üzerine etkisi

	Kullananlarda Yatanlar	Kullanmayanlarda Yatanlar	p Değeri
Metformin	19(%5,1)	3(%13,6)	*
Sülfonilüre	7(%9,6)	15(%4,2)	0,075
-Gliklazid	6(%9,4)	16(%4,4)	0,117
-Glimepirid	1(%11,1)	21(%5)	*
Meglitinid analogu	0(%0)	22(%5,2)	*
Tiozolidinedionlar ¹	0(%0)	22(%5,3)	*
SGLT-2 inhibitörleri	3(%5,3)	19(%5,1)	*
-Empagliflozin	2(%7,1)	20(%5)	*
-Dapagliflozin	1(%3,4)	21(%5,2)	*
GLP-1 analoglar	0(%0)	22(%5,1)	*
DPP-4i monoterapisi	2(%7,4)	20(%5)	*
DPP-4 inhibitörleri	10(%6,3)	12(%4,4)	0,375
-Sitagliptin	6(%7)	16(%4,6)	0,41
-Linagliptin	2(%6,1)	20(%5)	*
-Saksagliptin	0(%0)	22(%5,2)	*
-Vildagliptin	2(%5,7)	20(%5,1)	*
Metformin + DPP4i	5(%4,8)	17(%5,2)	1
Metformin + GLP-1a	0(%0)	22(%5,2)	*
Metformin + Sülfonilüre	2(%6,7)	20(%5)	*
Metformin + SGLT-2i	0(%0)	22(%5,1)	**
Metformin + TZD	0(%0)	22(%5,1)	**
Metformin + Glinid	0(%0)	22(%5,1)	**
Üçlü Kombinasyon	5(%8,9)	17(%4,5)	0,186
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	22(%5,2)	*

¹ Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Tanımlanan analiz grubu içerisinde meglitinid analogu, TZD, GLP-1a, saksagliptin tedavileri ile metformin + SGLT-2i, metformin + glinid kombinasyon tedavisi kullanan hasta bulunmamaktadır.

Hastalığın bir diğer şiddet göstergesi hastalığı pnömoni olarak geçirmektir. Bu nedenle ayaktan takip edilen ve yatırılan tüm pnömoni geçirenler hep birlikte ağır hastalık

olarak kabul edildi. PCR testi negatif olanlar ve grip benzeri kliniği olanlar ise hafif hastalık olarak kabul edildi. PCR negatif ve pozitif olan tüm çalışma grubu içinde, ilaçların hastalığın ağır olarak geçirilmesi üzerine etkisine bakıldı. Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik kullananların, kullanmayanlara göre COVID-19 hastalığını daha ağır geçirdiği gösterildi (%20,5 vs %9,8; p=0,015). Yalnızca gliklazid etken maddesini kullananlarda da benzer sonuçlar bulundu (%21,9 vs %9,8; p=0,010). Diğer ilaç grupları ile tanımlanan hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Veriler tablo 4.23'te sunulmuştur.

Tablo 4.23. SARS-CoV-2 PCR negatif olanlar da dahil olmak üzere, tüm çalışma popülasyonu içinde, yatış gereksiniminden bağımsız, ilaçların hastalık şiddetine etkisi

	Kullananlarda ağır geçenler	Kullanmayanlarda ağır geçenler	p değeri
Metformin	45(%12,1)	5(%8,6)	0,658
Sülfonilüre	15(%20,5)	35(%9,8)	0,015
-Gliklazid	14(%21,9)	36(%9,8)	0,010
-Glimepirid	1(%11,1)	49(%11,6)	*
Meglitinid analogu	0(%0)	50(%11,7)	*
Tiozalidinedionlar ¹	2(%11,1)	48(%11,6)	*
SGLT-2 inhibitörleri	5(%8,8)	45(%12)	0,657
-Empagliflozin	2(%7,1)	48(%11,9)	*
-Dapagliflozin	3(%10,3)	47(%11,7)	*
GLP-1 analoglar	0(%0)	50(%11,7)	*
DPP-4i monoterapisi	3(%11,1)	47(%11,6)	*
DPP-4 inhibitörleri	20(%12,7)	30(%11)	0,641
-Sitagliptin	12(%14)	38(%11)	0,453
-Linagliptin	3(%9,1)	47(%11,8)	*
-Saksagliptin	1(%25)	49(%11,5)	*
-Vildagliptin	4(%11,4)	46(%11,6)	*
Metformin + DPP4i	13(%12,5)	37(%11,3)	0,727
Metformin + GLP-1a	0(%0)	49(%11,6)	*
Metformin + Sülfonilüre	6(%20)	44(%11)	0,141
Metformin + SGLT-2i	0(%0)	50(%11,6)	**
Metformin + TZD	0(%0)	50(%11,6)	**
Metformin + Glinid	0(%0)	50(%11,6)	**
Üçlü Kombinasyon	9(%16,1)	41(%10,9)	0,265
Metformin İçermeyen Kombinasyon	0(%0)	50(%11,8)	*

¹ Yalnızca pioglitazon verilerini içermektedir.

* En az 1 hücrede beklenen sayı 5'ten azdır. Ki-kare yapılamaz.

** Tanımlanan analiz grubu içerisinde meglitinid analogu, GLP-1a tedavileri ile metformin + SGLT-2i, metformin + TZD, metformin + glinid kombinasyon tedavisi kullanan hasta bulunmamaktadır.

4.13. Covid-19 Enfeksiyonu Sirasinda Ve Sonrasinda Verilen Tedaviler

Toplamda verisine ulaşilabilen 147 kişinin %90,5'inde (133 kişi) tedavi değişikliği yapılmazken, %9,5'inde (14 kişi) insülin tedavisi başlandı. Hastalık iyileştikten sonra hastaların % 32,7'sinde (141 kişi) tedavi değişikliği yapılmadı. Üç kişide almakta olduğu tedaviye insülin eklendi. Üç kişide ise almakta olduğu tedaviye OAD eklendi. Toplamda verisine ulaşilabilen 147 kişinin %96'sında tedavi değişikliği yapılmazken, %2'sine (3 kişi) insülin tedavisi, %2'sine (3 kişi) farklı OAD tedavisi eklendi. Oral antidiyabetik eklenen üç hastanın ikisine gliklazid, birine sitagliptin, insülin eklenen üç hastanın hepsine insülin glarjin eklendi. PCR pozitif olana 151 hastanın %55,6 (84 kişi)'sına anti-viral tedavi verildi. PCR pozitif hastaların % 9,9 (15 kişi)'una steroid tedavisi verildi.

4.14. Covid Enfeksiyonu Sebebi İle Yatış Süreleri

Çalışma grubunda COVID-19 sebebi ile toplam 22 hastanın hastanede yatırılarak takip edilmiş olup bu hastalardan dördü YBÜ'de takip edildi.

Hastanede takip edilen hastaların kullanmakta olduğu antidiyabetik ilaçlara göre incelendiğinde SU (8 gün vs. 11,5 gün; $p=0,374$), DPP4-i (8 gün vs. 13 gün; $p=0,105$), SGLT-2 inhibitörü (6 gün vs. 11 gün; $p=0,12$) kullanan hastaların kullanmayanlara göre kalış süreleri daha kısa olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmadı. Bulgular tablo 4.24'te sunulmuştur.

Yoğun bakımda yatırılan iki hasta da 10 gün süre ile yoğun bakımda kaldı. Yoğun bakımdan sonra hastalardan birisi serviste 25 gün süre ile diğeri 5 gün süreyle takip edildi. Serviste takip edilerek non-invaziv mekanik ventilasyon yapılan 2 hastada, solunum desteği ihtiyacı bir hastada 8 gün iken diğerinde 5 gün sürdü. İki hastanın da serviste yatışı toplam 10 gün sürdü.

Tablo 4.24. Hospitalize edilen hastaların kullandıkları antidiyabetik ajanlara göre hastanede toplam kalış süreleri

Toplam yatış gereksinimi olan hasta sayısı: 22	İlacı alanlarda yatış süresi (gün)	İlacı almayanlarda yatış süresi (gün)	p-Değeri
Metformin (n=19)	11	10	0,298
Sülfonilüre (n=6)	8	11,5	0,374
DPP4 inhibitörü (n=10)	8	13	0,105
SGLT-2 inhibitörü (n=3)	6	11	0,120

5. TARTIŞMA

2019'un sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömöni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Çin'de bir epidemiyeye sebep olacak şekilde hızla yayılmıştır. Ardından dünyadaki diğer ülkelerde artan sayıda vakalar izlenmiştir. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, koronavirüs hastalığı 2019'un kısaltması olan COVID-19 hastalığını tanımlamıştır (175).

COVID-19 tanısı alan diyabetli bireylerin yönetiminde birçok faktörün etki etmesi hangi hastada hangi tedavi seçeneklerinin uygulanması gerektiği ve hangi kriterlere dayanarak bu seçimin yapılması hala tartışma konusudur. Çalışmamızda insülin dışı antidiyabetik tedavi kullanmakta olan T2DM tanılı COVID-19 geçiren hastaların hastalık şiddeti, demografik, klinik, laboratuvar özellikleri; COVID-19 sebebi ile hastane yatış ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmaması, COVID-19 hastalığı öncesi, hastalık sırasında ve sonrasında kullandıkları antidiyabetik ilaç grupları, COVID-19 aşısı türü ve dozları, antidiyabetik ilaçların COVID-19 hastalığına etkileri incelenmiştir.

Çalışmamıza Mart 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ve Aile Hekimliği polikliniklerine başvurmuş tip 2 diyabet tanısı olan 6430 hasta saptanmıştır. Tüm hastalar içinde COVID-19 test sonucu olan ve insülin dışı anti diyabetik tedavi alan ve dosya verileri tam olan 431 hasta (%6,7) çalışmaya alınmıştır.

Diyabetin dünya çapında 537 milyon yetişkini etkilediği tahmin edilmektedir ve 20 ile 79 yaşları arasındaki yetişkinler arasında küresel prevalansı %10,5'tir (55). Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama COVID-19 tanı yaşı $64,43 \pm 11,75$ yıl olup 22 ile 98 yıl arasında dağılım göstermekte idi. Erkeklerin ortalama yaşı $62,93 \pm 11,41$ yıl; kadınlarda ortalama yaşı $65,55 \pm 11,91$ yıl idi. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren bir raporunda, hastaların %87'si 30 ile 79 yaşları arasında olduğu gösterilmiştir (176). Doğrulanmış COVID-19 ile hastanede yatan hastalarla yapılan diğer çalışmalarda, medyan yaş 49 ile 56 arasında değişmektedir (56), (177), (11). İleri yaş artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (8). Literatürle karşılaştırıldığında çalışma

grubumuzda yer alan hasta popülasyonunun ciddi COVID-19 kliniği riski artmış olan ileri yaş grubunda olduğu dikkati çekmektedir.

Hastaların 246'sı (%57,1) kadın, 185'i (%42,9) erkekti. Stokes ve arkadaşları tarafından ABD'de 1,3 milyon vaka ile yapılan çalışmada vakaların %48,95'i erkek, %51,05'i kadın olarak kaydedilmiş olup çalışmamızda kadın oranı lehine bir yönelim mevcuttur.

Çalışma popülasyonunda T2DM yaşı, diyabet tanısından çalışmaya dahil edildiği zamana kadar geçen süre olarak tanımlanmış olup, kadınlarda $9,94 \pm 8,02$ yıl; erkeklerde $8,45 \pm 6,52$ yıl olarak bulundu. Literatürde, antidiyabetik tedavilerin incelendiği çalışmalarda çalışma popülasyonlarının diyabet yaşı ile ilgili bir veri bulunamamıştır. DM yaşı, hem diyabet hastalığının hem de diyabete eşlik eden diğer hastalıkların seyrini etkileyen önemli bir parametredir. Özellikle, ilaçların COVID-19 seyrine etkisini anlamak için yapılacak olan analizlerde karıştırıcı bir faktör olarak düşünülebilir. Bu nedenle, bu verinin olması çalışmamızın diğer çalışmalara göre üstün yönlerinden birisidir.

Diyabetli hastalarda ciddi COVID-19 enfeksiyon riskinde hipergliseminin rolü net olarak gösterilmemiştir. Kötü kontrol edilen diyabet, genel olarak enfeksiyon için bir risk faktörüdür. COVID-19, yoğun bir inflamatuvar yanıtı tetikleyebildiğinden, COVID-19'daki hipergliseminin bir neden mi yoksa daha muhtemel görüldüğü gibi ciddi hastalığın bir sonucu mu olduğunu çözmek zordur. COVID-19 enfeksiyonu öncesi glisemik kontrolün ciddi enfeksiyon riski üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Literatürde kötü glisemik kontrolün daha kötü COVID-19 sonuçları ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (178), (157), (179), (180). Örnek olarak, Birleşik Krallık'tan pandemi öncesi ve sırasındaki ulusal diyabet ve ölüm verilerinin bir analizi hiperglisemi ile ölüm arasında bir ilişki göstermiştir. HbA1c düzeyi ile ölüm riski %7,6 ile 8,9 (59 ile 74 mmol/mol) aralığıyla %6,5 ile 7 (48 ile 53 mmol/mol) aralığı karşılaştırıldığında yüksek HbA1c düzeyine sahip grupta daha yüksek bulunmuştur (risk katsayısı [HR] 1.22 [95% CI 1.15-1.30]) (157). Çalışma popülasyonunda ortalama HbA1c oranları cinsiyetlere göre incelendiğinde kadınlarda $6,58 \pm 1,37$; erkeklerde $6,73 \pm 1,41$ olarak saptandı. Kılavuzlara göre glisemik hedefler içerisinde. %88,5'i T2DM tanısı olan 1317 vaka içeren CORONADO çalışmasında HbA1c ortalaması $8,1 \pm 1,9$ olarak belirtilmiştir (158). Merzon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diyabet tanılı 183 COVID-19 vakası incelenmiştir. Hospitalizasyon

ihtiyacı açısından HbA1c, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, komorbid hastalıklar gibi risk faktörlerinin incelendiği bu çalışmada konjestif kalp yetersizliğinden sonra en yüksek risk faktörünün %9 veya üzerinde HbA1c oranına sahip hastalarda olduğu gösterilmiştir (düzenlenmiş Odds oranı 4,95 [1,55-15,76], $p<0,01$) (181). Çalışmamızda ciddi ve kritik hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az gözlemlendi. Diğer çalışmalara göre ortalama HbA1c düzeylerinin daha düşük olması kritik hasta sayısının daha az olmasına neden olmuş olabilir. Bu sonuç da HbA1c'nin önemi açısından literatürle uyumlu bir veridir.

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ile kritik hastalık arasında değişmekte olup enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir (56). Pandeminin ilk aylarında yaklaşık 44.500 doğrulanmış enfeksiyonu içeren Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden gelen bir rapora göre hafif hastalık kliniği vakaların %81'ini oluşturmaktadır. Vakaların %14'ünde ciddi hastalık (örn. nefes darlığı, hipoksi veya 24 ile 48 saat içinde görüntüleme $> %50$ akciğer tutulumu ile) bildirilirken %5'inde kritik hastalık (örn. solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ işlev bozukluğu) bildirilmiştir. Ölüm oranı %2,3 olup kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir (8). Çin'de gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada, COVID-19 için hastaneye yatış oranı yaşla birlikte artmış olarak bulunmuştur. 20 ile 29 yaşları için %1, 50 ile 59 yaşları için %4 ve 80 yaşından büyükler için %18 olarak bulunmuştur (182). Çalışmaya dahil edilen 431 T2DM tanılı hastanın 151'inde (%35) yapılan PCR testi sonucu pozitif, 280'inde (%65) PCR testi negatif olarak sonuçlandı. PCR testi pozitif saptanan hastaların 101'i (%66,9) grip benzeri hastalık kliniğine sahipti. Toplam COVID-19 pnömonisi geçiren hasta sayısı 50 (%33,1) olup 28'i (%18,5) ayaktan takip edilen pnömoni, 20'si (%13,3) serviste takip edilen pnömoni, 2'si (%1,3) yoğun bakımda takip edilen pnömoni kliniğine sahipti. Grip benzeri kliniğe sahip olanlar ve ayaktan takip edilen pnömoni vakalarını hafif hastalık grubu olarak değerlendirdiğimizde toplam doğrulanmış COVID-19 popülasyonunun %85,4'ü hafif enfeksiyon kliniğine sahip olarak sınıflandırılır ve literatür ile uyumlu bulunmaktadır. Öte yandan hasta popülasyonunun %13,3'ünün servis takibi ihtiyacı olması ciddi hastalık kliniği olarak değerlendirilmesi halinde literatürle paralellik gösterdiği görülmektedir. Ancak COVID-19 ve diyabet ilişkisini değerlendiren sistematik bir derlemede, diyabetli kişilerde hastalık şiddeti, YBÜ kabulü (rölatif risk [RR] 1,47 ile 1,96 arasında değişmektedir), mortalite (RR 1,48 - 1,83) riskleri artmış olarak bulunmuştur (178). Çalışma popülasyonunda incelenen hiçbir vaka merkezimizde eksitus olmamıştır. Çalışma popülasyonumuzda kritik hasta olarak değerlendirilecek hasta sayısı toplam COVID-19 vakalarının %1,3'ünü oluşturmakla birlikte bu grup içerisinde yalnız iki

hastanın bulunması ve veri toplama sürecinde ölen hastaların veri bankalarından verilerine ulaşılamaması ve çalışma dışı bırakılması sebebi ile bu sonuçlara temkinli yaklaşmaktayız.

COVID-19'dan kaynaklanan başlıca morbidite ve mortalite, büyük ölçüde akut solunum distres sendromuna dönüşen akut viral pnömoniden kaynaklanmaktadır. Hastalık ilerledikçe sıklıkla yoğun bakım ünitesi bakımını gerektiren artan solunum desteği gerekir. Solunum desteği, düşük akışlı ve yüksek akışlı sistemlerle oksijenasyonu, noninvaziv ventilasyonu ve diğer yardımcı tedavilerin kullanımını içerir. Bertaina ve arkadaşları tarafından 1933 hospitalize edilmiş hasta ile yapılan bir çalışmada 390 (%20,2) hasta NIV ile takip edilmiş olup bu hastaların 62'sinde (%3,1) takiplerinde trakeal entübasyon ihtiyacı olurken 106 (%5,5) hastada ise primer olarak (toplam 168 hastada [%8,6]) entübasyon uygulanmıştır (183). Diyabetik hasta grubunda yapılan CORONADO çalışmasında çalışma popülasyonunun %20,3'ü trakeal entübasyon gerektiği kaydedilmiştir (184). Yan ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmaya COVID-19 tanısıyla hospitalize edilen 193 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma popülasyonunun ortanca yaşı 64 yıl olarak belirtilmiş olup 114'ü (%59,1) erkek hastalardan oluşmaktadır. 92 (%47,7) hasta yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olup hastanede yatışları sırasında 110 (%57,0) hasta non-invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon tedavisi ile takip edilmiştir ve 108 (%56,0) kritik hastanın öldüğü bildirilmiştir (185). Çalışmamızda yer alan popülasyonda 5 (PCR pozitif olanların %3,3'ü) hastanın oksijen desteği ihtiyacı olmuştur. Pnömoni geçirenlerin %10'unun, yatış gereken pnömoni vakalarının %22,7'sinin oksijen ihtiyacı olmuştur. Bu 5 vakalardan birisi entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Çalışma popülasyonundaki hiçbir vakanın resüsitasyon ihtiyacı olmamıştır. Bir hasta entübe edilmiştir. Buna göre tüm çalışma popülasyonunun %0,2'sinin, PCR pozitif vakaların %0,7'sinin, pnömoni geçirenlerin %2'sinin, yatış gereken pnömoni vakalarının %4,6'sının entübasyon ihtiyacı oldu. Toplam 3 hastanın non-invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Tüm çalışma popülasyonunun %0,6'sının, PCR pozitif vakaların %2,1'inin, pnömoni geçirenlerin %6'sının, yatış gereken pnömoni vakalarının %13,6'sının non-invazif mekanik ventilasyon ile takip ihtiyacı oldu. Çalışma popülasyonumuzda yatış ihtiyacı olan hasta sayısının az olması, HbA1c düzeyi düşük olan glisemik regülasyonu iyi hasta grubunun olması ile ilişkili olabileceği gibi, ölen vakaların verilerine ulaşılamaması ile de ilişkili olabilir. Ölen vakaların çalışma dışında bırakılmak zorunda kalınması mekanik ventilasyon ihtiyacının literatüre göre düşük çıkmasına neden olmuş olabilir.

COVID-19 aşılması, ciddi hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır, ancak 80 yaşından büyük yetişkinler, bağışıklığı baskılanmış ve komorbiditesi olanlar gibi bazı hasta popülasyonları şiddetli hastalık için yüksek risk altında kalır (186). Çalışma popülasyonundaki 411 (%96,5) bireye en az bir doz aşı uygulandı. Bireylerin %11'ine yalnız CoronaVac (Sinovac), %28,2'sine yalnız Pfizer-BioNTech, %0,2'sine yalnız Moderna uygulanmış olup %57,1'ine çeşitli doz adetlerinde hem CoronaVac (Sinovac) hem de Pfizer-BioNTech uygulandı. Toplam popülasyonda 15 (%3,5) kişiye hiç aşı uygulanmadı. Çalışma popülasyonunda 193 (%44,8) kişi etkin aşılama altına iken 238 (%55,2) kişi etkin aşı ile korunmamakta idi. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre 31 Aralık 2022 itibari ile Türkiye'deki toplam 85.279.553 kişi (187) olup Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre tek doz COVID-19 aşısı uygulanan birey sayısı 57.953.611, iki doz aşı uygulanan kişi sayısı 53.189.883 ve üç doz aşı uygulanan kişi sayısı 28.233.548'dir (188). Diğer bir deyişle toplam Türkiye nüfusunun %67,96'sına tek doz COVID-19 aşısı uygulanmışken %62,37'sine iki doz, %33,11'ine üç doz aşı uygulanmıştır. Ulusal veriler ile karşılaştırıldığında çalışma popülasyonumuzdaki bireylerin tek doz aşılama açısından değerlendirildiğinde daha yüksek aşılama oranlarına sahip olduğu görülmektedir.

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaşta sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaştaki veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülmektedir. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon veya mekanik ventilasyon veya ölümle sonuçlanan enfeksiyon gibi birçok komorbidite ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Astım, kanser, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner embolizm, KOAH, pulmoner hipertansiyon, vb.), kronik karaciğer hastalıkları, diabetes mellitus, kardiyak hastalıklar (kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, vb.), obezite, gebelik, sigara kullanımı, orak hücre anemisi, talasemi, solid organ veya kök hücre nakli, kortikosteroid ya da diğer immünsüpresif ajan kullanımı ciddi hastalık gelişimi açısından risk faktörü olarak belirlenmiştir (8), (189), (190), (55). Şiddetli hastalık herhangi bir bireyde ortaya çıkabilmesine rağmen, ciddi hastalığı olan çoğu kişinin en az bir risk faktörü vardır. İtalya'da COVID-19 sebebi ile ölen 355 hasta üzerine yapılan bir çalışmada, ölenlerde önceden var olan komorbiditelerin ortalama sayısı 2.7 idi ve sadece 3 hastanın altta yatan eşlik eden durum bulunmamıştır (191). Çalışma popülasyonunda, 390 kişide (%91,1) diyabete ek olarak en az bir komorbidite (kronik diyabetik komplikasyonlar ve

hipertansiyon, kanser, psikiyatrik bozukluklar gibi kronik diğer hastalıklar) saptanırken, 38 kişide (%8,9) başka hiçbir hastalık tanısı bulunmamakta idi. Tüm çalışma grubundaki 287 (%66,6) bireyde hipertansiyon tanısı mevcuttu. Ek komorbiditesi olanlarla olmayanların PCR pozitiflik oranları benzer saptandı (%33,8 vs %47,4, p=0,110). Hipertansiyon tanısı bulunanlarla bulunmayanların da PCR sonuçları benzer saptandı (%33,8 vs %36,4, p=0,590). İsrail merkezli bir çalışmada COVID-19 tanısı alan diyabetik hastaların %53,6'sında hipertansiyon tanısı eşlik etmiştir (181). CORONADO çalışmasında ise diyabetik hastaların %77,2'sine hipertansiyon eşlik etmektedir (158). Literatürle karşılaştırıldığında çalışma popülasyonumuzdaki bireylerin hipertansiyon tanısı daha düşük bulunmuştur. Petrilli ve arkadaşları tarafından 5279 COVID-19 hastası ile yapılmış olan bir prospektif kohort çalışmasında hospitalizasyon ihtiyacı duyan hastaların %79,7'sinde eşlik eden kardiyovasküler hastalık, diyabet, KOAH gibi altta yatan kronik bir durumu bulunmaktadır (189). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından hazırlanan 72 bin vakalık bir çalışmada tüm çalışma popülasyonundaki mortalite oranı %2,3 saptanmış olup eşlik eden komorbidite varlığında mortalite artmış olarak saptanmıştır. Diyabet tanısı olanlarda mortalite oranı %6,3 iken kardiyovasküler hastalığı olanlarda %10,5; kronik respiratuar hastalığı bulunanlarda %6,3; hipertansiyonu bulunanlarda %6 bulunmuştur (176). Çalışmamızda diyabete eşlik eden komorbidite hastalık varlığı, mikro veya makrovasküler komplikasyon varlığının PCR pozitifliğine etkisi incelediğinde, anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak komorbidite varlığının hastalığın ağırlığı üzerin etkisi incelemek, hem ağır hasta sayısının az olması, hem de ölen hasta verilerinin olmaması nedeni ile istatistiksel olarak mümkün olmamıştır.

Hem diyabet hem de obezite, şiddetli hastalık için bağımsız risk faktörleri gibi görünmektedir, ancak çalışılan popülasyona ve sonuca bağlı olarak, biri diğerinden daha güçlü görünebilir. Örneğin diyabet, COVID-19'dan ölümün güçlü bir göstergesi olan yaşla pozitif olarak ilişkilidir. Öte yandan obezite yaşla ters orantılıdır ve bu da mortalite için bir risk faktörü olarak gücünü azaltabilir. Bununla birlikte, proinflatuar durumu ve değişen solunum mekaniği ile obezite, hastaneye yatış, yoğun bakıma yatış ve solunum yetmezliği için güçlü bir risk faktörüdür (189), (158), (192), (157). İncelediğimiz popülasyonda VKİ ortalama değerleri kadınlarda $32,56 \pm 6,67$ kg/m²; erkeklerde $29,31 \pm 4,01$ kg/m² olarak bulundu. Bir başka deyişle çalışma popülasyonundaki hastaların ortalama VKİ değerleri kadınlarda obezite, erkeklerde obeziteye yakın fazla kilolu bireylerden oluşmaktadır. Merzon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik bireylerde eşlik eden obezitenin

hospitalizasyon ihtiyacında değişikliğe sebep olmadığı gösterilmiştir (181). Çalışmamızda da obezitesi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, PCR pozitifliği, pnömoni geçirme riski ve yatış gereksinimi açısından bir fark saptanmamıştır.

T2DM'nin kronik komplikasyonları açısından incelendiğinde tüm popülasyonda 176 (%40,8) hastada makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay), 246 (%57,1) hastada mikrovasküler komplikasyonlar (diyabetik nefropati, diyabetik nöropati, diyabetik retinopati) olup 115 (%26,7) hastada hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlar bulunmakta idi. Başka herhangi bir ek hastalık tanısı bulunmayan, kronik diyabetik komplikasyonlarda birisine sahip olan 131 (%30,4) hasta bulunmakta idi. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir; örneğin CORONADO çalışmasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sırası ile %46,8 ve %40,8 olarak raporlanmıştır (158).

Kronik diyabetik komplikasyonları olanlarla olmayanların PCR sonuçları benzer bulunmuştur. Makrovasküler komplikasyonların bulunup bulunmaması (%38,1 vs %32,8, $p=0,302$), mikrovasküler komplikasyonların bulunup bulunmaması (%32,9 vs %37,8, $p=0,306$), hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonların bulunup bulunmaması (%38,3 vs %33,8, $p=0,424$) veya herhangi bir ek komorbidite bulunmayan yalnızca kronik diyabet komplikasyonunun bulunup bulunmaması (%28,2 vs %37,3, $p=0,242$) PCR sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka sebep olmamıştır. CORONADO çalışmasında hem mikrovasküler (OR 2,14 [1,16-3,94]) hem de makrovasküler komplikasyonlar (OR 2,54 [1,44-4,50]) COVID-19 tanısından sonra ilk yedi gün içerisinde artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (158). Öte yandan Merzon ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada kronik diyabet komplikasyonları özellikle incelenmemekle birlikte iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve serebrovasküler olay öyküsü bulunan diyabetik kişilerde COVID-19 sebebi ile hospitalizasyon ihtiyacında artış saptanmamıştır (181).

COVID-19 hastalığında diğer viral pnömoni etkenlerine benzer semptom ve şikayetler bildirilse de yapılan çalışmalarda seçilen hasta popülasyonu, endişe verici varyantın tipi, hasta verilerinin toplandığı zaman aralığı gibi birçok etken sebebi ile farklı oranlarda bulgular mevcuttur. Öne çıkan klinik semptom ve bulgular ateş (%43-90), öksürük (%50-69), dispne (%59-70), miyalji (%36), baş ağrısı (%34), gastrointestinal şikayetler

(%26-34), anosmidir (%8) (158), (185), (5). Yan ve arkadaşları tarafından şiddetli COVID-19 vakalarında yapılan çalışmada ateş şikayetinin ağır hastalarının %89,6'sında mevcut olması dikkat çekmektedir (185). Yukarıda da verileri sunulan Stokes ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir çalışmada COVID-19 tanısı almış yaklaşık 1,3 milyon vakanın %47'sinin semptom durumunun bildirildiği ve bu grup içerisindeki hastaların %4'ünün asemptomatik olduğu kaydedilmiştir (5). Çalışma popülasyonunda PCR testi sonucu pozitif saptanan hastaların 148'inin (%98) sistemlerde kayıtlı COVID-19 hastalığına ilişkin semptomları incelenmiştir. Hastalık sürecindeki semptomları şu şekildedir: 43 (%29,1) hastada kırılgılık, 42 (%28,4) hastada öksürük, 41 (%27,7) hastada dispne, 36 (%24,3) hastada ateş, 29 (%19,6) hastada boğaz ağrısı, 27 (%18,2) hastada rinore, 26 (%17,6) hastada miyalji, 20 (%13,5) hastada artralji, 15 (%10,1) hastada anosmi, 15 (%10,1) hastada sırt ağrısı, 14 (%9,5) hastada baş ağrısı, 14 (%9,5) hastada anosmi, 5 (%3,4) hastada bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler kaydedildi. Sık kaydedilmiş semptom ve bulgular literatür ile benzer bulunmasına rağmen görülme oranları daha düşük bulundu. Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması sebebi ile bu durumun hasta beyanında veya veri depolanmasında eksikliklerden kaynaklandığını öngörmekteyiz.

Diyabet ilaçları COVID-19 sonuçlarıyla ilişkili olarak değerlendiren birçok gözlemsel çalışma yapılmıştır. Metformin, GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörleri gibi diyabetin erken evrelerinde daha sık kullanılan ilaçlar daha az ciddi enfeksiyon sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (193), (194), (195). Bununla birlikte, bunun ilaçların kendi özellikleriyle mi yoksa seçim yanlılığıyla mı ilgili olduğu açık değildir zira daha sağlıklı kişilere bu ilaçları reçete edilmesi daha olasıdır. Çalışma grubundaki hastaların kullandıkları antidiyabetik tedavilerin, PCR testi sonuçlarına etkisi incelendi.

Metforminin, anti-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunun azalttığı, antijene özgü T hücre yanıtlarını uyardığı, monositlerin ve makrofajların hastalıklı dokulara infiltrasyonunu azalttığı, nötrofillerin sayısını azalttığı ve nötrofil fonksiyonunu inhibe ettiği, hücre içine viral translasyonu azalttığı, *in vitro* antiviral etkinliği, antiinflamatuar ve antitrombotik aktivitesi bilinmektedir (196), (197), (198), (198), (199). SARS-CoV-2'nin hücre içine alınması temel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ADE2) ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ile meydana gelmektedir. Pankreasta özellikle β hücrelerinde ADE2 ekspresyonu fazla bulunmaktadır. Çalışmalarda SARS-CoV-2'nin ADE2 aracılığı ile pankreas hücrelerine girerek adacık hücrelerine zarar verdiği gösterilmiştir. Bu hasar

sonucunda akut insülin yetmezliği ve hiperglisemi gelişmektedir. Zeminde diyabet tanısı olmayan COVID-19 hastalarında görülen artmış plazma glukoz düzeyleri bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Metforminin, ADE2'yi fosforilleyerek SARS-CoV-2'nin bağlanmasını önleyebildiği ve hastalık şiddetini azalttığı düşünülmektedir (200). Ciddi COVID-19, üst solunum yolları enfeksiyonu ile başlayarak kapillerde mikrotrombüslere ve fibrozise sebep olan mikrovasküler hastalığa dönüşerek tüm vücuda yayılabilir. Metformin hakkındaki farmakolojik bilgilerimiz, bu ilacın COVID-19 sürecindeki patolojik durumlara karşı kullanılabileceğini göstermektedir. İlacın küçük çaplı damarların bütünlüğünü sağladığı mekanizmalar klinik fayda gösteriyor olabilir (201). Fibrinoliz üzerindeki temel regülatör olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) düzeyleri COVID-19'da artmıştır (202). Metformin ise PAİ-1 üzerine inhibisyon etkisine sahip olup fibrinoliz lehine etki göstermektedir (203). TOGETHER ve COVID-OUT çalışmalarında metforminin ayaktan tedavi edilen COVID-19 hastalarında etkileri incelenmiştir. İki çalışmada da metformin hospitalizasyon ya da ölüm riskinde azalma sağlanmamıştır (204), (205) Güncel olarak COVID-19 tedavisinde metformin kullanımı önerilmemekle birlikte halihazırda metformin kullanan hastalar hastanede takip ihtiyacı bulunmuyorsa, yeterli beslenme hidrasyonlarını sağlayabiliyorlarsa hastaların metformin tedavilerine devam edebilecekleri önerilmektedir (3).

Çalışma popülasyonundaki 431 tip 2 DM hastasının 373'ü (%87) monoterapi ya da bir kombinasyon tedavisi içerisinde metformin kullanmakta idi. Metformin monoterapisi alan 183 hasta (%42,5) bulunmakta idi. Kombinasyon tedavileri içinde, çalışma popülasyonundan 104 kişi (%24,1) metformin ve DPP4 inhibitörü kombinasyonu, 30 kişi (%7) metformin ve SU kombinasyonu, 2 kişi (%0,5) metformin ve GLP1 analogu kombinasyonu kullanmaktaydı. Monoterapi olarak ya da herhangi bir kombinasyon tedavisi ile metformin kullanan vakaların %37'sinde (138 vakada), metformin kullanmayan vakaların ise %22'sinde (13 vakada) PCR sonucu pozitif saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,038$). Bu sonuç literatürdeki metformin ile ilgili olumlu verilerin aksini gösteren bir sonuçtur. Ancak metformin alan ve almayan hastalar COVID-19 seyrine etkisi olabilecek karıştırıcı faktörler açısından karşılaştırıldığında, her ne kadar metformin alan hastalar daha genç ve daha yüksek GFH'ye sahip olan hastalar olsa da diyabet yaşı daha ileri, CoronaVac (Sinovac) aşı sayısı daha az olan hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle PCR pozitifliği için yaptığımız çoklu lojistik modelinde, metformin kullanımı, yaş, aşı durumu, CoronaVac (Sinovac) sayısı, Pfizer-BioNTech sayısı, aşı sayısı, sigara içme

durumu ve sigara içme miktarı gibi değişkenler analiz edildiğinde çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda metformin kullananlar ile kullanmayanlar arasında fark bulunmamıştır. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda COVID-19 aşısı, Sinovac sayısı ve sigara içme miktarı anlamlı bulunmuştur. PCR pozitifliği riski; COVID-19 aşısı olanlarda olmayanlara göre 6,556 kat fazla bulunmuştur. Sinovac aşısındaki bir birimlik artış, PCR pozitif olma riskini %37 azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak metformin kullanımını PCR pozitifliğini arttırmamaktadır.

Metforminle birlikte bilinen en eski OAD grubu olan SU grubu ilaçların COVID-19 şiddeti ve mortalitesi üzerine etkisi hakkında oldukça az bilgi vardır. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, SÜ'lerin COVID-19 mortalitesi açısından (OR 0.84; %95 GA, 0.23–3.09) kullanmayanlara karşı, farklı olmadığı bildirilmiştir ve iki farklı çalışma da bu veriyi destekler sonuçlara ulaşmıştır (206). CORONADO çalışması da enfeksiyonun ilk 28 günü için SU'ler veya glinidlerin mortalite üzerinde nötr bir etkisi olduğunu göstermiştir (OR 0,83; %95 GA, 0,67–1,03) (207). Çalışma popülasyonundaki 431 tip 2 DM hastasının 73'ü (%17) SU grubu ilaç kullanmakta idi. SU monoterapisi alan 2 hasta (%0,5) saptandı. SU tedavisi alanların %48'inde dispne görülürken, almayanların %23'ünde dispne saptandı (p=0,010). Dispne için çoklu lojistik modelinde, SU ve HbA1c düzeyi değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda sadece SU değişkeni anlamlı bulundu. Dispne riski; SU kullananlarda kullanmayanlara göre 3,15 kat fazla idi. Dispne dışındaki COVID-19 semptom ve bulgularında benzer sonuçlar elde edilemedi. SU kullanan hastalarda daha fazla dispne görülmesinin nedeni, bu ilacın diğer ilaçların aksine hipoglisemi yapıcı etkisi ile ilişkili olabilir. COVID-19 enfeksiyonu seyrinde, diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi iştah azalması, kalori alımının azalmasına neden oluyor olabilir. Bu da bu grup ilaç alımında hipoglisemi riskini artıracaktır. Hipoglisemi durumunda artan sempatik yanıt nedeniyle taşikardi ve takipne olması hastanın dispne hissetmesine neden olabilir. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyon seyrinde hastaların kan glikoz düzeyi de kontrol edilerek, iştah azalması, kalori alımında azalma olması durumlarında SU grubu ilaç alanlarda doz azaltımı veya ilaç kesilmesi düşünülebilir. Ek olarak PCR sonuçları açısından da SU grubu ilaç kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (29 [%40] vs. 122 [%34], p:0,419). Çalışmadaki COVID-19 pozitif olan hastalar, hastalığın kliniğine göre gruplandırılarak incelendi. Tüm COVID-19 pozitif olan hastalar incelendiğinde, tek başına veya kombinasyon şeklinde SU kullananların (SU monoterapisi alan yalnızca 2 hasta vardır) %48,3'ü (14 vaka), kullanmayanların %71,3'ü (87 vaka) grip benzeri hastalık geçirdi

($p=0,027$), geri kalanlarda pnömoni saptandı. Diğer bir deyişle, SU tedavisi alanların %51,7'si hastalığı pnömoni şeklinde daha ağır geçirirken, SU almayanların %28,7'si hastalığı daha ağır geçirmektedirler. SU alan 29 hastanın 26'sı gliklazid aldığı için, bu sonucun yalnızca gliklazid etken maddesi için geçerli olduğu söylenebilir. Hastalık şiddeti şiddete göre gruplandırma tanımı değiştirilecek incelendi. Bunun için hospitalizasyon ihtiyacı olan hastalar inceleme dışı bırakılarak ayaktan takip edilen pnömoni kliniği ile COVID-19 geçirenler şiddetli grup olarak kabul edildi. COVID-19 geçirip ayaktan takip edilen ve SU alan 22 hasta bulunmaktadır. Yalnızca gliklazid alanlara bakıldığında, gliklazid alanların %40'ı (8 hasta) pnömoni geçirirken, almayanların %18,3'ünün (20 hasta) pnömoni geçirdiği görüldü ($p=0,041$). Bulgularımıza göre gliklazid tedavisinin pnömoni riskini artırdığı söylenebilir. COVID-19 negatif vakalar içinde, yalancı negatifler veya asemptomatik olup test edilmemiş pozitif vakalar olabileceği için PCR testi negatif ve pozitif tüm vakalar incelenerek yeniden gruplama ve analiz yapıldı. İlk olarak yalnızca ayaktan takip edilen hastalar içinde PCR testi negatif olanlar ve grip benzeri kliniğe sahip hastalar hafif hastalık olarak, ayaktan takip edilen COVID-19 pnömonisi vakaları ise ağır hastalık olarak kabul edilip, adı geçen antidiyabetik tedaviyi alanlar ve almayanlar karşılaştırıldı. İncelemeler sonucunda gliklazid etken maddesini kullanan hastalarda, ağır hastalık yani ayaktan takip edilen pnömoni oranı, ilacı kullanmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (%13,8 vs %5,7; $p=0,043$). Bu gruplandırma için yapılan çoklu lojistik modelinde, SU kullanımı, HbA1c düzeyi, kreatinin düzeyi, GFH, Sinovac sayısı, aşı sayısı, sigara içme durumu ve sigara içme miktarı değişkenleri analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda SU kullanımının tanımlanan şiddette klinik ile COVID-19 geçirilip geçirilmemesi üzerine etkisi bulunmamış olup GFH ve Sinovac sayısı anlamlı bulundu. GFH'deki bir birimlik artış, pnömoni olma riskini %2 azaltırken CoronaVac (Sinovac) aşısındaki bir dozluk artış pnömoni olma riskini %41 azalttığı görüldü. Sonuç olarak lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, SU grubu ilaç alanlarda her ne kadar ağır semptomlardan biri olan dispne semptomu daha fazla görülse de ne pnömoni geçirme oranlarını ne de yatış gereksinimini etkilememektedir.

Çalışma grubundaki hastaların hastaneye yatış ihtiyacı, kullanılan oral antidiyabetik ilaç gruplarına göre incelendi ve hiçbir antidiyabetik ilaç, hastaneye yatış ihtiyacını anlamlı olarak etkilemediği gösterildi. PCR pozitif olan grupta COVID-19 sebebiyle hastaneye yatırılan ve yatırılmayan hastalar gruplandırılarak çoklu lojistik modelinde incelendi. Çoklu lojistik modelinde, SU kullanımı, DPP4-inhibitörleri, kreatinin düzeyi, GFH, Sinovac sayısı,

Pfizer-BioNTech sayısı ve 25-OH-D vitamini düzeyi analiz edildi. Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda kreatinin düzeyi ve CoronaVac (Sinovac) sayısı anlamlı bulundu. PCR pozitif hastalarda, kreatinin düzeyindeki 0,1 birimlik artış, yatırılarak takip edilen hasta olma riskini 1,36 kat artırırken CoronaVac (Sinovac) aşısındaki her bir dozluk birimlik artış riski %54 azalttığı görüldü.

DPP-4, SARS-CoV-2 dahil olmak üzere koronavirüs enfeksiyonlarının patogeneğinde rol oynamaktadır. DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ve COVID-19 sonuçları arasındaki ilişki, popülasyona dayalı gözlemsel çalışmalarda yayınlanmıştır. DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, bir dizi büyük popülasyon çalışmasında artan COVID-19 enfeksiyonu riski veya komplikasyonları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (208), (209), (210). Bazı gözlemsel çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonunu takiben DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı ile koruyucu etkiye sahip olduğunu belirtmektedir (211). DPP-4 inhibitörlerinin diğer diyabet ilaçlarıyla COVID-19 enfeksiyonunun etkisi üzerinde kullanımını karşılaştıran hiçbir randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Çalışma popülasyonundaki 431 tip 2 DM hastasının 158'i (%37) DPP4 inhibitör ilaçları monoterapi veya kombinasyon şeklinde kullanmakta idi. DPP4 inhibitörü monoterapisi alan 27 hasta (%6,3) bulunmakta idi. DPP4 inhibitörlerini kullanımı ne toplamda ne kombinasyon halinde ne de monoterapide PCR pozitifliğinde anlamlı fark yaratmamaktadır.

Yapılan analizlerde diğer insülin dışı antidiyabetik ilaç kullanan bireylerin COVID-19 semptomları, PCR pozitifliğine etkisi, COVID-19 şiddetine etkisi olmadığı gösterildi.

Yoğun bakım dışında servise yatırılan hastaların ortalama yatış süresi 11 gün ($\pm 7,6$), ortanca yatış süresi 7,5 gün (3-30 gün) saptandı. CORONADO çalışmasında medyan hastanede kalış süresi 9 (5-14) gün olarak raporlanmıştır (207). Ayaktan takip edilen ortalama hastalık süresi 8 gün ($\pm 4,4$), ortanca hastalık süresi 7 gün (2-25 gün) saptanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada hospitalize edilen hastaların yaklaşık dörtte birinin YBÜ'de takip edilme ihtiyacı görülmekte olup YBÜ'de medyan takip süresi 8 (4-12) gün olarak belirtilmiştir (55).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada antidiyabetik tedavi kullanmakta olan T2DM tanılı hasta grubunda, COVID-19 enfeksiyon öyküsü olanların, kullanmakta oldukları antidiyabetik ilaç ile COVID-19 enfeksiyon seyri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda insülin dışı antidiyabetik tedavi kullanmakta olan T2DM tanılı COVID-19 geçiren hastaların hastalık şiddeti, demografik, klinik, laboratuvar özellikleri; COVID-19 sebebi ile hastane yatış ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı olup olmaması, COVID-19 hastalığı öncesi, hastalık sırasında ve sonrasında kullandıkları antidiyabetik ilaç grupları, COVID-19 aşı türü ve dozları, hastalık iyileştikten sonra kısa ve uzun dönem komplikasyonları incelenmiştir.

Çalışmamızdaki en net bulgulardan birisi SU grubu ilaçların dispne riskini artırmasıdır. Literatürde SU grubu ilaçlar ile hipoglisemi gelişimi iyi bilinen bir durumdur ancak bu ilaçların COVID-19 kliniğine etkisi net biçimde gösterilmemiştir. Bulgularımız bu ilaçları kullanan hastaların COVID-19 hastalığı süreci boyunca yakın takip edilmesi veya hastalık sürecinde SU grubu ilaçların dozunun azaltılması veya ilaca ara verilmesinin düşünülmesi açısından dikkate değerdir.

Çalışmamızda metformin kullanan hastalarda COVID-19 hastalığı ile ilişkili diğer klinik sonuçlar üzerinde metforminin anlamlı etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda servis veya YBÜ takibi ihtiyacı olan hasta oranı literatür ile uyumsuz şekilde düşüktür ve veri toplama sürecinde eksitus olan hastaların çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle elde ettiğimiz bu sonuçlara temkinli yaklaşılmalıdır. İmmünolojik, antiinflamatuvar, antitrombotik, hücre içerisine viral alımı önleme gibi COVID-19 seyrinde olumlu sonuçlar sağlayabilecek etki mekanizmalara sahip olmasına rağmen literatürdeki çalışmalar da metforminin COVID-19 hastalığının prognozu üzerine etkisini açıklamakta yeterli olamamıştır.

Çalışmamızda servis veya YBÜ takibi ihtiyacı olan hasta oranı literatür ile uyumsuz şekilde düşük bulunmuş olup veri toplama sürecinde eksitus olan hastaların çalışma dışı

bırakılması sebebi ile bu durumun ortaya çıktığını düşünerek elde ettiğimiz bu sonuçlara temkinli yaklaşmaktayız.

Çalışmamızda anti-diyabetik ilaç gruplarının hastalık seyrine veya ağırlığına olumlu ya da olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak metformin, sülfonilüre ve DPP4 inhibitörü alan hasta sayıları yeterli iken diğer antidiyabetik ilaçları alan katılımcıların az olması nedeniyle bu sonucu sadece bu üç ilaç grubu için genelledebiliriz. Bu nedenle pandemi süresince verilecek diyabet tedavilerinde mevcut kılavuzlara göre hareket edilmesini öneriyoruz. Yalnızca enfeksiyon sırasında, sülfonilüre grubu ilaçların daha dikkatli kullanılmasını, gerektiğinde doz azaltılmasını veya kesilmesini, bu kararın da hastanın iştah ve oral alım durumu ile kan glukoz takibine göre verilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın konusu hala birçok açıdan aydınlatılmayı bekleyen, yeni çalışmalara ihtiyaç duyulan bir alan olup iyi tasarlanmış prospektif çalışmalar ile antidiyabetik ajanların COVID-19 kliniğinde olumlu ve olumsuz etkileri incelenmeye devam edilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bakanlığı TS, M¼d¼rl¼đ¼ HSG. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı, Bilimsel Danışma Kurulu alışması. 2021.
2. Pieter Cohen MG, MD, MPH. COVID-19: Evaluation of adults with acute illness in the outpatient setting, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting?search=covid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 20/12/2022 [
3. Deborah J Wexler M, MSc. COVID-19: Issues related to diabetes mellitus in adults, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-diabetes-mellitus-in-adults?search=covid%20diabe&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 Erişim tarihi: 10/01/2023 [
4. COVID W. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Erişim: <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 22/02/2023.
5. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(24):759.
6. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of internal medicine. 2020;172(9):577-82.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. jama. 2020;323(13):1239-42.

9. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20(4):425-34.
10. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
12. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(24):2372-4.
13. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):831-40.
14. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *Journal of dermatological science*. 2020;98(2):75-81.
15. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1021-8.
16. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2020;10(3):263-5.
17. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(6):1157-65.
18. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American college of cardiology*. 2020;75(23):2950-73.

19. for Immunization NC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. CDC COVID-19 Science Briefs [Internet]: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2021.
20. Massetti GM. Summary of guidance for minimizing the impact of COVID-19 on individual persons, communities, and health care systems—United States, August 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71.
21. Jernigan DB, COVID C, Team R. Update: public health response to the coronavirus disease 2019 outbreak—United States, February 24, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(8):216.
22. Prevention CfDcA. Centers for Disease Control and Prevention. Nucleic acid amplification tests (NAATs). 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/naats.html>. Accessed June 16, 2022. 2022.
23. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A, Preziosi M, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Consortium WST (2021) Repurposed antiviral drugs for Covid-19-Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.
24. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):305-15.
25. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral research*. 2022;198:105252.
26. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-26.
27. Owen DR, Allerton CM, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021;374(6575):1586-93.
28. Administration FaD. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. 2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/155050/download>. 2022.

29. Nirmatrelvir and ritonavir (United States and Canada: Authorized for use): Drug information Erişim: https://www.uptodate.com/contents/nirmatrelvir-and-ritonavir-united-states-and-canada-authorized-for-use-drug-information?search=paxlovid&topicRef=139068&source=see_link Erişim Tarihi 04/01/2023 [
30. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology*. 2021;28(9):740-6.
31. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BM, Schinazi RF, et al. β -d-N 4-hydroxycytidine inhibits SARS-CoV-2 through lethal mutagenesis but is also mutagenic to mammalian cells. *The Journal of infectious diseases*. 2021;224(3):415-9.
32. Fischer WA, Eron Jr JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Science translational medicine*. 2021;14(628):eab17430.
33. Pieter Cohen MG, MD, MPH. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting?search=Molnupiravir%20&source=search_result&selectedTitle=2~7&usage_type=default&display_rank=1 Erişim Tarihi: 12/12/2022.
34. Administration FaD. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. 2022. 2022 [
35. Molnupiravir (United States: Authorized for use): Drug information, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/molnupiravir-united-states-authorized-for-use-drug-information?search=molnupiravir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~7&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1, Erişim Tarihi 12/12/2022.
36. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF-W, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022;604(7906):553-6.

37. Westendorf K, Žentelis S, Wang L, Foster D, Vaillancourt P, Wiggin M, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *Cell Reports*. 2022;39(7):110812.
38. Administration FaD. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld(tixagevimab co-packaged with cilgavimab). 2022. Erişim:<https://www.fda.gov/media/154701/download> 2022 Erişim Tarihi 22/10/2022 [
39. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing antibody responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in coronavirus disease 2019 inpatients and convalescent patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(10):2688-94.
40. Estcourt LJ, Cohn CS, Pagano MB, Iannizzi C, Kreuzberger N, Skoetz N, et al. Clinical practice guidelines from the Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB): COVID-19 convalescent plasma. *Annals of internal medicine*. 2022;175(9):1310-21.
41. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10289):2049-59.
42. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K, Lam H, Lenskaya V, Liu ST, et al. Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion*. 2021;61(1):78-93.
43. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *Jama*. 2020;324(13):1330-41.
44. Li H, Yan B, Gao R, Ren J, Yang J. Effectiveness of corticosteroids to treat severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *International Immunopharmacology*. 2021;100:108121.
45. Horby P. (2020)‘Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report’. *The New England journal of medicine*.

46. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz MB, Jones B, et al. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support. *European Respiratory Journal*. 2022;60(1).
47. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(13):1298-306.
48. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(13):1317-29.
49. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wiener klinische Wochenschrift*. 2021;133:303-11.
50. Tang X, Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K, et al. Early use of corticosteroid may prolong SARS-CoV-2 shedding in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, single-blind, randomized control trial. *Respiration*. 2021;100(2):116-26.
51. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Erişim: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Erişim Tarihi: 15/08/2022.
52. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, Hegde R, Tripathi K, Kale PG, et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids—an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2021;20(3):418-25.
53. Ezer N, Belga S, Daneman N, Chan A, Smith BM, Daniels S-A, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *bmj*. 2021;375.

54. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng C-TK. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *Journal of virology*. 2009;83(7):3039-48.
55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
56. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506.
57. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):769-77.
58. Charan J, Dutta S, Kaur R, Bhardwaj P, Sharma P, Ambwani S, et al. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. *Expert opinion on drug safety*. 2021;20(9):1125-36.
59. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(4):400-2.
60. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10285):1637.
61. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1407-18.
62. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):406-15.

63. Stanley Cohen MR, MD. Overview of the janus kinase inhibitors for rheumatologic and other inflammatory disorders, Erişim: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-janus-kinase-inhibitors-for-rheumatologic-and-other-inflammatory-disorders?search=jak%20inhibitor%20&source=search_result&selectedTitle=2~131&usage_type=default&display_rank=1#H3381652281 Erişim Tarihi: 01/01/2023 [
64. Panel C-TG. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Erişim: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Erişim Tarihi: 21/01/2023 2022 [
65. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in patients with COVID-19: a brief update to the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2022;162(1):213-25.
66. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood advances*. 2021;5(3):872-88.
67. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50:72-81.
68. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *Bmj*. 2021;372.
69. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *bmj*. 2021;375.
70. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2021;181(12):1612-20.

71. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 2005;143(10):697-706.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2022. Erişim: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Erişim tarihi: 25/11/2022. [
73. Réger B, Péterfalvi Á, Litter I, Pótó L, Mózes R, Tóth O, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thrombosis research*. 2013;131(4):e183-e7.
74. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care*. 2022;45(Suppl 1):S17-s38.
75. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64:2741-50.
76. International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels,Belgium: 2021. Erişim: <https://www.diabetesatlas.org>. Erişim tarihi: 20/12/2022 [
77. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2016;66(2):241-55.
78. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert M-F, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2020;43(7):1617-35.
79. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin III JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell–centric classification schema. *Diabetes care*. 2016;39(2):179-86.
80. Care D. Care in diabetes—2022. *Diabetes care*. 2022;45:S17.
81. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement_1):S15-S33.

82. Mayfield JA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. American family physician. 1998;58(6):1355.
83. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organization; 1999.
84. Gillett MJ. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: diabetes care 2009; 32 (7): 1327–1334. The Clinical Biochemist Reviews. 2009;30(4):197.
85. Gavin III JR, Alberti K, Davidson MB, DeFronzo RA. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 1997;20(7):1183.
86. Meijnikman AS, De Block C, Dirinck E, Verrijken A, Mertens I, Corthouts B, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre) diabetes in a high risk adult Caucasian population. International journal of obesity. 2017;41(11):1615-20.
87. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2022, Erişim: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf Erişim tarihi: 10/01/2023 [
88. Association AD. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes care. 2020;43(Suppl 1):S48-S65.
89. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2007;147(6):357-69.
90. Association AD. 4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes care. 2018;41(Suppl 1):S38-S50.
91. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Diabetes care. 2010;33(12):e147-e67.

92. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065-79.
93. Zanuso S, Sacchetti M, Sundberg CJ, Orlando G, Benvenuti P, Balducci S. Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence. *British journal of sports medicine*. 2017;51(21):1533-8.
94. Byrne H, Caulfield B, De Vito G. Effects of self-directed Exercise programmes on individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review evaluating their effect on HbA 1c and other metabolic outcomes, physical characteristics, cardiorespiratory fitness and functional outcomes. *Sports Medicine*. 2017;47:717-33.
95. Dempsey PC, Blankenship JM, Larsen RN, Sacre JW, Sethi P, Straznicky NE, et al. Interrupting prolonged sitting in type 2 diabetes: nocturnal persistence of improved glycaemic control. *Diabetologia*. 2017;60:499-507.
96. Duvivier BM, Schaper NC, Hesselink MK, van Kan L, Stienen N, Winkens B, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60:490-8.
97. Liang H, Ding X, Li L, Wang T, Kan Q, Wang L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Critical Care*. 2019;23(1):1-9.
98. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23:1-87.
99. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2018;41(12):2669-701.
100. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature*. 2014;510(7506):542-6.

101. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
102. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes care*. 2016;39(2):198-205.
103. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(9):574-9.
104. Group UKPDS. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ: British Medical Journal*. 1995:83-8.
105. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(4).
106. Bollinger S. Relaxed Renal Guidelines for Metformin. *AADE in Practice*. 2017;5(4):38-40.
107. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PloS one*. 2014;9(6):e100379.
108. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care*. 2010;33(1):156-61.
109. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(4):1754-61.
110. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *The American journal of medicine*. 1997;103(6):491-7.

111. Group UPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
112. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):140-9.
113. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocrine practice*. 2018;24(1):91-121.
114. Association AD. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S73-S85.
115. Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Hormone and Metabolic Research*. 1996;28(09):456-63.
116. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2014;30(1):11-22.
117. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Jama*. 2016;316(3):313-24.
118. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes care*. 2007;30(2):389-94.
119. Group AC. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2008;358(24):2560-72.

120. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, et al. Pancreatic β -cell K ATP channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;293(2):444-52.
121. Guardado-Mendoza R, Prioletta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. State of the art paper The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical science*. 2013;9(5):936-43.
122. Meneilly GS. Effect of repaglinide versus glyburide on postprandial glucose and insulin values in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011;13(1):63-5.
123. Smith U. Pioglitazone: mechanism of action. *International journal of clinical practice Supplement*. 2001(121):13-8.
124. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(18):1675-85.
125. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ, et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes care*. 2007;30(10):2458-64.
126. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
127. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet*. 2009;373(9681):2125-35.
128. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2015;33(2):97.

129. Sunder M, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocrine Practice*. 2003;9(5):406-16.
130. Niemeyer NV, Janney LM. Thiazolidinedione-induced edema. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2002;22(7):924-9.
131. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Current osteoporosis reports*. 2010;8:178-84.
132. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, Sood A, Josse RG, Bonds DE, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD bone study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):4059-66.
133. Riche DM, King ST. Bone loss and fracture risk associated with thiazolidinedione therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;30(7):716-27.
134. Ryder R. Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an undoubted cardiovascular benefit. *Diabetic Medicine*. 2015;32(3):305-13.
135. Andersen ES, Deacon CF, Holst JJ. Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(1):34-41.
136. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clinical therapeutics*. 2012;34(6):1247-58. e22.
137. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(7):390-403.
138. Nauck M, Meininger G, Sheng Do, Terranella L, Stein PP, Group SS. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(2):194-205.
139. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circulation research*. 2014;114(11):1788-803.

140. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232-42.
141. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell metabolism*. 2018;27(4):740-56.
142. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Advances in therapy*. 2021;38(6):2821-39.
143. Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(8):2050.
144. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(9):1233-41.
145. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42:S88-S103.
146. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New england journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
147. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
148. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013;159(4):262-74.

149. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(11):2585-97.
150. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation*. 2018;137(14):1450-9.
151. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: a retrospective cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(3):582-9.
152. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018;61(10):2118-25.
153. Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, Harindhanavudhi T. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2017;33(6):e2903.
154. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes care*. 2015;38(9):1687-93.
155. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):303-10.
156. Gao Yd, Ding M, Dong X, Zhang Jj, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.

157. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(10):823-33.
158. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15.
159. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, Kennedy S, Blackburn LA, McAllister DA, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(2):82-93.
160. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(3):211.
161. Bonora BM, Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. The toll of lockdown against COVID-19 on diabetes outpatient care: analysis from an outbreak area in Northeast Italy. *Diabetes care*. 2020.
162. Kazakou P, Lambadiari V, Ikonomidis I, Kountouri A, Panagopoulos G, Athanasopoulos S, et al. Diabetes and COVID-19; A bidirectional interplay. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:780663.
163. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, Busetto L, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;168:108374.
164. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. *Diabetologia*. 2020;63:2548-58.
165. Pal R, Sachdeva N, Mukherjee S, Suri V, Zohmangaihi D, Ram S, et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 antibody response in non-severe COVID-19 patients with diabetes mellitus: A preliminary report. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(1):193-6.

166. Onat D, Brillon D, Colombo PC, Schmidt AM. Human vascular endothelial cells: a model system for studying vascular inflammation in diabetes and atherosclerosis. *Current diabetes reports*. 2011;11:193-202.
167. Lemkes BA, Nieuwdorp M, Hoekstra JB, Holleman F. The glycocalyx and cardiovascular disease in diabetes: should we judge the endothelium by its cover? *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(S1):S-3-S-10.
168. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JC, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
169. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(6):546-50.
170. Fadini GP, Menegazzo L, Rigato M, Scattolini V, Poncina N, Bruttocao A, et al. NETosis delays diabetic wound healing in mice and humans. *Diabetes*. 2016;65(4):1061-71.
171. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators of inflammation*. 2020;2020.
172. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor–enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2020;130(11):6151-7.
173. US Food and Drug Administration. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Erişim: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine> Erişim Tarihi: 13/08/2022 [
174. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, İnaktif Pandemik COVID-19 AŞISı (CoronaVac) Uygulama Kuralları Erişim: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/<https://www.toraks.org.tr/site/sf/nmf/2021/01/c55562c0ccc7fa20127020f42004171ac111da57cf29f74df8056f5cdfc4cd74.pdf> Erişim tarihi:10/12/2022 [

175. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Erişim: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
Erişim tarihi: 12/02/2020. [
176. Wu Z, McGoogan J. Charakterystyka i waźne wnioski z epidemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) w Chinach: streszczenie raportu 72 314 przypadków z Chińskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom. *J Am Med Assoc.* 2020;323:1239-42.
177. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet.* 2020;395(10223):507-13.
178. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, Goyder C, et al. Risks of and from SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in people with diabetes: a systematic review of reviews. *Diabetes care.* 2021;44(12):2790-811.
179. Zhan K, Zhang X, Wang B, Jiang Z, Fang X, Yang S, et al. Short-and long-term prognosis of glycemic control in COVID-19 patients with type 2 diabetes. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2022;115(3):131-9.
180. Wong R, Hall M, Vaddavalli R, Anand A, Arora N, Bramante CT, et al. Glycemic control and clinical outcomes in US patients with COVID-19: data from the National COVID Cohort Collaborative (N3C) database. *Diabetes care.* 2022;45(5):1099-106.
181. Merzon E, Green I, Shpigelman M, Vinker S, Raz I, Golan-Cohen A, et al. Haemoglobin A1c is a predictor of COVID-19 severity in patients with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2021;37(5):e3398.
182. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet infectious diseases.* 2020;20(6):669-77.
183. Bertaina M, Nuñez-Gil IJ, Franchin L, Rozas IF, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, et al. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emergency Medicine Journal.* 2021;38(5):359-65.

184. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes & metabolism*. 2020;46(4):265-71.
185. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ open diabetes research and care*. 2020;8(1):e001343.
186. Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *The Lancet*. 2022;400(10360):1305-20.
187. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2022, Erişim: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2022-49685>, Erişim tarihi: 20/02/2023 [
188. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu, Erişim: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>, Erişim Tarihi: 20/02/2023 [
189. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *bmj*. 2020;369.
190. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
191. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775-6.
192. Hamer M, Gale CR, Kivimäki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: A community-based cohort study of adults in the United Kingdom. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(35):21011-3.
193. Wang J, Cooper JM, Gokhale K, Acosta-Mena D, Dhalla S, Byne N, et al. Association of metformin with susceptibility to COVID-19 in people with Type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1255-68.

194. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, Ho DKN, Li H-Y, Lin C-Y, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131:155196.
195. Zhu Z, Zeng Q, Liu Q, Wen J, Chen G. Association of Glucose-Lowering Drugs With Outcomes in Patients With Diabetes Before Hospitalization for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(12):e2244652-e.
196. Marcucci F, Romeo E, Caserta CA, Rumio C, Lefoulon F. Context-dependent pharmacological effects of metformin on the immune system. *Trends in pharmacological sciences*. 2020;41(3):162-71.
197. Karam BS, Morris RS, Bramante CT, Puskarich M, Zolfaghari EJ, Lotfi-Emran S, et al. mTOR inhibition in COVID-19: A commentary and review of efficacy in RNA viruses. *Journal of medical virology*. 2021;93(4):1843-6.
198. Del Campo JA, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, Rojas Á, Gallego P, Ampuero J, et al. Simvastatin and metformin inhibit cell growth in hepatitis C virus infected cells via mTOR increasing PTEN and autophagy. *PloS one*. 2018;13(1):e0191805.
199. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release. *Scientific reports*. 2016;6(1):36222.
200. Malhotra A, Hepokoski M, McCowen KC, Shyy JY. ACE2, metformin, and COVID-19. *Iscience*. 2020;23(9):101425.
201. Wiernsperger N, Al-Salameh A, Cariou B, Lalau J-D. Protection by metformin against severe Covid-19: An in-depth mechanistic analysis. *Diabetes & metabolism*. 2022:101359.
202. Kwaan HC, editor *Maintaining Hemostasis and Preventing Thrombosis in COVID-19—Part I: Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2020: Thieme Medical Publishers.

203. Cho YW, Yang DH, Oh DY, Baick SH, Kim SK, Kim SJ, et al. Plasma t-PA and PAI-1 antigen concentrations in non-insulin dependent diabetic patients: effects of treatment modality on fibrinolysis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 1992;7(2):81-6.
204. Reis G, Silva EAdSM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with metformin on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. *The Lancet Regional Health-Americas*. 2022;6:100142.
205. Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(7):599-610.
206. Kim MK, Jeon J-H, Kim S-W, Moon JS, Cho NH, Han E, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in Daegu, South Korea. *Diabetes & metabolism journal*. 2020;44(4):602-13.
207. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou P-Y, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. 2021;64:778-94.
208. Roussel R, Darmon P, Pichelin M, Goronflot T, Abouleka Y, Ait Bachir L, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID-19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: A propensity score analysis from the CORONADO study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(5):1162-72.
209. Zhou J-H, Wu B, Wang W-X, Lei F, Cheng X, Qin J-J, et al. No significant association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and adverse outcomes of COVID-19. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(22):5576.
210. Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez M, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. *BMC medicine*. 2020;18(1):1-10.

211. Mirani M, Favacchio G, Carrone F, Betella N, Biamonte E, Morengi E, et al. Impact of comorbidities and glycemia at admission and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes care*. 2020;43(12):3042-9.

EKLER

Ek-1: T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Çalışmaları Başvuru Formu

15.01.2022 10:27

BasvuruForms3 - Yaşar Ozan SARAÇOĞLU-2022-01-11T16_47_09

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI SAĞLIK HİZMETLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ BİLİMSEL ARAŞTIRMA ÇALIŞMALARI BAŞVURU FORMU	
<i>A.ARAŞTIRMACIYA VE ARAŞTIRMAYA AİT BİLGİLER</i>	
A.1 Araştırmacıya Ait Bilgiler	
A.1.1 Başvuru yapan Araştırmacının Adı Soyadı :	Yaşar Ozan SARAÇOĞLU
A.1.2 Kurum/üniversite :	Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi
A.1.3 Bölümü :	İç Hastahkları ve Aile Hekimliği Anabilim Dalları
A.1.4 Araştırmacının telefonu :	05362006216
A.1.5 e-mail adresi : (Lütfen sadece bir e-mail adresi giriniz)	y.ozan.saracoglu@gmail.com
A.2 Araştırmaya Ait Bilgiler	
A.2.1 Araştırmanın açık adı :	Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna etkilerinin retrospektif olarak araştırılması
A.2.2 Araştırmada örselenebilir gruplar söz konusu mu? Evet Açıklaması :	Hayır
A.2.3 Araştırma Desteği : Araştırma Desteği Açıklaması :	Üniversite (BAP,Diğer)
A.2.4 Araştırmanın Türü: Belirtiniz :	Retrospektif çalışma olup ek finansman talep edilmemektedir.
A.2.4.1 Araştırma Grubu :	Nicel Araştırmalar
A.2.4.2 Çok Merkezli Çalışmaya dahil olmak istiyor musunuz?	Retrospektif vaka tarama çalışması
A.2.5 Araştırılan konunun özeti	KLİNİK-TABANLI TANIMLAYICI ARAŞTIRMALAR
A.2.5.1 Konu :	Hayır
A.2.5.2 Amaç :	Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna etkileri
A.2.5.3 Kapsam :	Öncelikle Türkiye diyabet popülasyonunda, COVID-19 hastalığının seyriyi etkileyen diyabet tedavisi ile ilgili faktörlerin ortaya konarak ulusal verilere katkı sağlanması beklenmektedir. Ayrıca OAD ilaçların, COVID-19 hastalığı için olası etkilerinin tespitinin yapılması ve pandemi sürecinde tip 2 diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların seçimi için oluşturulacak kılavuzlara veri sağlanması beklenmektedir.
A.2.5.4 Yöntem :	Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastahkları Bilim Dalı Merkez ve Ümitköy polikliniklerine, Türkiye'de pandeminin başlangıcı olarak kabul edilen 11 Mart 2020 tarihinden günümüze kadar başvuran tip 2 diyabet tanısı olan bireyler alınacaktır. "Nucleus" veri tabanından alınan verilere göre, bu tarihten günümüze kadar kayıtlı 13.975 tip 2 diyabet tanısı olan hasta olduğu saptandı. Tekrar vizitleri çıkarıldığında 6430 kadar tip 2 diyabet hastası olduğu saptanmıştır. Tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenecek ve aşağıda belirtilen veriler dosyasından kaydedilecektir. Gerek görüldüğünde, katılımcılar telefon ile aranarak rıza beyanları alındıktan sonra, dosyalarında olmayan bilgiler kendilerine veya yakınlarına sorulacaktır. Yine hastaların rıza beyanı sonrası ulusal veri tabanı olan "e-nabız" bilgileri incelenecektir.
	Çalışmaya alınan hastalar 3 gruba ayrılacaktır. Birinci grup, COVID-19 enfeksiyon öyküsü olmayanlar, ikinci grup

asemptomatik COVID-19 geçiren hastalar (rutin tarama programlarında saptanan, yakınlarında COVID-19 saptandığı için test yaptırılan vb.), üçüncü grup ise semptomatik hastalık geçirenler olacaktır. Semptomatik hastalık geçiren olguların hastalık öyküsü alınacaktır. Grip benzeri semptomlarla (üst solunum yolu semptomları) geçirenler, pnömöni geçirenler, hastaneye yatış yapılanlar, yoğun bakım ünitesine yatırılanlar, solunum yemmezliği olanlar, mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olanlar, resüsitasyon ihtiyacı olanlar ve mortalitesi olan vakalar kaydedilecektir. Hastalara varsa uygulanan COVID-19 aşı türü ve doz sayıları kaydedilecektir. Hastalık iyileştikten sonra kısa dönem ve uzun komplikasyonları sorgulanıp kaydedilecektir. Ayaktan geçirenlerde enfeksiyonun kaç gün sürdüğü, hastaneye yatırılanlarda kaç gün yatış olduğu ve yoğun bakım yatış süreleri, entübasyon süreleri kaydedilecektir.

COVID-19 seyrine etkisi olan diğer durumların tespiti için tüm hastaların komorbid hastalıkları, bu hastalıkların süresi ve bu hastalıklar için kullandığı ilaçlar kaydedilecektir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, medeni durumu, sigara öyküsü, alkol öyküsü, diyabet yaşı, kullandığı diyabet ilaçları, önceki ve güncel diyabet ilaçlarının kullanım süreleri ve dozları, diyabetik mikro ve makro vasküler komplikasyonları kaydedilecektir. Hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi, bioimpedans ölçüm değerleri, COVID-19 öncesindeki glisemik regülasyon göstergeleri olan üç açlık plazma glukoz ölçüm ortalaması ve HbA1c değerleri ve hastaların COVID-19 enfeksiyonu öncesi glisemik regülasyon durumları kaydedilecektir. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde, enfeksiyon sırasında ve sonrasında yapılan tedavi değişiklikleri, dozları ve süreleri ile kaydedilecektir. Yalnızca merkezimizde yatarak tedavi gören hastalar için, COVID-19 enfeksiyonu süresince serum ve kapiller glukoz ölçüm verileri kaydedilecek ve ortalaması alınacaktır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında başlanan antiviral tedaviler, steroid ilaçlar varsa diğer tedaviler kaydedilecektir. Hastaların kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı, ALT, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit değerleri kaydedilecektir. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde enfeksiyon öncesi, sırasındaki ve sonrasındaki değerler kaydedilecektir.


Üç grup arasında, kullanılan diyabet ilaçları karşılaştırılacaktır. Öncelikle asemptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler bir grup olarak, semptomatik COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerle kıyaslanacaktır (Geçirmeyenler içinde de COVID-19 pozitif, asemptomatik vakalar olabileceği için). Ardından asemptomatik veya semptomatik geçirenler bir grup olarak hiç geçirmeyenlerle kıyaslanacaktır (Semptomdan bağımsız COVID-19 pozitif vakalar, diğerleri ile kıyaslanmış olacaktır. Ancak COVID-19 negatif olanları içinde de tanı konulmamış asemptomatik vakaların olabileceği bilinci ile bu sonuçlar verilecektir). Ayrıca asemptomatik geçirenler ve semptomatik geçirenler kendi arasında kıyaslanacaktır. Gruplar arasında, kullanılan diyabet ilaçlarının kullanımı açısından bir fark olup olmadığı tespit edilecektir. Bu kıyaslamalar aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonu riskini artıran diğer kovaryantlar olan komorbid hastalıklar, hasta yaşı, diyabet yaşı, kan glukoz regülasyon durumu, sigara öyküsü, gebelik durumu, aşı geçmişi gibi durumlar açısından düzeltme yapılarak da kıyaslanacaktır. Gruplar, demografik özellikler, alışkanlıklar, antropometrik ölçümler, laboratuvar verileri açısından karşılaştırılacaktır. Ayrıca her ilaç grubu için o ilacı alanlar ve almayanlar, COVID-19 enfeksiyonu ve enfeksiyon özellikleri açısından karşılaştırılacaktır. Ayrıca monoterapi alanlar kendi arasında karşılaştırılacaktır. Sık kullanılan farklı OAD ilaç kombinasyonları da kendi aralarında kıyaslanacaktır (metformin + SÜ, metformin + DPP4, metformin + SGLT2inh, metformin + GLP1 analogu, metformin + pioglitazon veya bu ilaçların üçlü kombinasyonları). Ayrıca istatistiksel karşılaştırmalar için çalışma

popülasyonu, cinsiyete, yaşlara, hipertansiyon olma durumuna, kardiyovasküler hastalık olma durumuna göre, diyabet regülasyon derecesine göre ve vücut kitle indeksine göre de alt gruplara ayrılıp, alt gruplar için de analizler yapılacaktır.


A.2.5.5 Kaynaklar :


Avogardo A, Bonora B, Fadini GP. Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from? Acta Diabetologica. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01739-1>


Kaynaklar Ek
(Yalnızca Araştırmaya dayanak olan temel kaynakları yükleyiniz.)


 ACTA 35 2021 XXXX Drugs AND Covid.pdf
980,37 KB


A.2.6 Araştırmada Kullanılacak Veri Toplama Araç ve Yöntemleri


A.2.6.1 Anket :  Dosya eklemek için burayı tıklayın


A.2.6.2 Gözlem :  Dosya eklemek için burayı tıklayın


A.2.6.3 Bilgisayar Ortamında Test Uygulaması :  Dosya eklemek için burayı tıklayın


A.2.6.4 Ölçek Geliştirme Çalışmaları :  Dosya eklemek için burayı tıklayın

A.2.6.5 Dosya Taraması :  Dosya eklemek için burayı tıklayın

A.2.6.6 Veri Kaynakları Taraması :  Dosya eklemek için burayı tıklayın

A.2.6.7 Sistem Model Geliştirme Çalışması :  Dosya eklemek için burayı tıklayın

A.2.6.8 Diğer (görüntü kaydı, ses kaydı vs belirtiniz) :  Dosya eklemek için burayı tıklayın

 Dosya eklemek için burayı tıklayın

A.2.7 Araştırmanın süresi

Öçe Ekle

90 Gün

A.2.8 Araştırmada elde edilen verilerin başka bir araştırmada kullanılması planlanmakta mı?(evet ise kısaca konu ile ilgili bilgi veriniz) :

Hayır

Evet Açıklaması :

A.2.9 Yerel Etik Kurula başvurumuz oldu mu?(evet ise karar) :

Hayır

Evet Açıklaması :

A.2.10 Araştırmanın fayda/yararlanım alanları varsa yazınız...

Bireysel :

Kurumsal :

Toplumsal :

Diğer (bilimsel...) :

A.3 Araştırmada yer alan Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı/Danışman

A.3.1 Adı Soyadı :

A.3.2 Unvanı :

A.3.3 Uzmanlık Alanı :

A.3.4 Kurumu :

A.3.5 Telefon Numarası :

A.3.6 e-mail adresi :

Diğer Araştırmacılar/Danışmanlar

Adı Soyadı	Unvanı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Telefon Numarası	E-mail Adresi
------------	--------	----------------	--------	------------------	---------------

Adı Soyadı	Unvanı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Telefon Numarası	E-mail Adresi
Altuğ Kut	Profesör	Aile Hekimliği Ana...	Başkent Üniversitesi Anka...		
Özlem Turhan İyidir	Doçent	Endokrinoloji ve M...	Başkent Üniversitesi Anka...		
İşlay Taşkaldıran	Uzman	Endokrinoloji ve M...	Başkent Üniversitesi Anka...		
Feride Pınar Altay	Uzman	Endokrinoloji ve M...	Başkent Üniversitesi Anka...		

[Öğe Ekle](#)

B.İLGİLİ BELGELER

B.1 Yerel Etik Kurul Kararı Varsa :

B.2 Araştırma Desteği :

B.3 Varsa Veri Toplama Formu .

B.4 Çalışma Yapılacak İl/İller :

Ankara

B.5 Çalışma Yapılması Planlanan Sağlık Tesisi/Tesisleri :

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

C.BAŞVURU SAHİBİ

Taahhüt Edilmeyen Başvuru Gönderilemez.

Kapat

Ek-2 T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Çalışması Onay Elektronik Postası



Bilimsel Araştırma Başvurusu

Başvuru Formunuzu <https://bilimselarastirma.saglik.gov.tr/> adresinden görüntüleyebilirsiniz.

İlginiz ve katkılarnızdan dolayı teşekkür ederiz.

T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Not: Bu ileti Bilimsel Araştırmanın Değerlendirilmesinin tamamlanması nedeniyle sistem tarafından otomatik gönderilmiştir. Lütfen bu iletiyi cevaplamayınız.

YASAL UYARI:

Bu e-postanın içerdiği bilgiler (ekleri de dahil olmak üzere) gizlidir. T.C. Sağlık Bakanlığı onayı olmaksızın içeriği kopyalanamaz, üçüncü kişilere açıklanamaz veya iletilmez. Bu mesajın gönderilmek istendiği kişi değilseniz (ya da bu e-postayı yanlışlıkla aldıysanız), lütfen yollayan kişiyi haberdar ediniz ve mesajı sisteminizden derhal siliniz. T.C. Sağlık Bakanlığı bu mesajın içerdiği bilgilerin doğruluğu veya eksiksiz olduğu konusunda bir garanti vermemektedir. Bu nedenle, bilgilerin ne şekilde olursa olsun içeriğinden, teslimesinden, alınmasından ve saklanmasından T.C. Sağlık Bakanlığı sorumlu değildir. Bu mesajın içeriği yazınıza ait olup, T.C. Sağlık Bakanlığı görüşlerini içermeyebilir.

Bu e-posta bilinen tüm bilgisayar virüslerine karşı taranmıştır.

DISCLAIMER:

This e-mail (including any attachments) may contain confidential and/or privileged information. Copying, disclosure or distribution of the material in this e-mail without the permission of Ministry of Health of Turkey is strictly forbidden. If you are not the intended recipient (or have received this e-mail in error), please notify the sender and delete email from your system immediately. Ministry of Health of Turkey makes no warranty as to the accuracy or completeness of any information contained in this message and hereby excludes any liability of any kind for the information contained therein or for the information transmission, reception, storage or use of such in any way whatsoever. Any opinions expressed in this message are those of the author and may not necessarily reflect the opinions of Ministry of Health of Turkey.

This e-mail has been scanned for all computer viruses known to us.