



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKTİF TEDAVİ ALAN KANSER HASTALARINDA COVID-19 GÖRÜLME
SIKLIĞI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem ABDULHAYOĞLU ERİM

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mesut ŞEKER

İSTANBUL - ARALIK 2022



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKTİF TEDAVİ ALAN KANSER HASTALARINDA COVID-19 GÖRÜLME
SIKLIĞI VE MORTALİTEYE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem ABDULHAYOĞLU ERİM

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mesut ŞEKER

İSTANBUL - ARALIK 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi İrem ABDULHAYOĞLU ERİM, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 görülme sıklığı ve mortaliteye etkisi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mesut ŞEKER

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Yasemin AKKOYUNLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Teslim Tarihi : ../...../ 2022

Savunma Tarihi : ../...../ 2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum ‘‘Aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 görülme sıklığı ve mortaliteye etkisi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Mesut ŞEKER’in sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. İrem ABDULHAYOĞLU ERİM

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk gününden itibaren hem engin bilgi birikimi hem de insani yönü ile örnek aldığım, eğitimimiz için gösterdiği çabanın yanında manevi anlamda her zaman yanımda olan, tüm problemlerimde yardım eli uzatan tez danışmanım Prof.Dr. Mesut ŞEKER'e teşekkür ederim.

Doktorluğu, özverili çalışması ile bizlere örnek olan rektör hocamız Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU ve İç Hastalıkları Ana Bilim dalı başkanı Prof.Dr. Cumali KARATOPRAK başta olmak üzere bilgi birikimi ve tecrübelerini bize aktaran Prof.Dr.Hacı Mehmet TÜRK, Prof.Dr. Ertuğrul TAŞAN, Prof.Dr.Özcan KARAMAN, Doç.Dr.Pınar SOYSAL, Doç.Dr.Elmas BİBERCİ KESKİN, Uzm.Dr.Koray KOÇHAN, Uzm.Dr.Ayşe İrem YASİN ve isimlerini saymadığım hepsi birbirinden değerli hocalarıma, uzmanlarımıza öğrettikleri her şey için çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde en ufak sıkıntıda kapısını çalabildiğim disiplini, özverili çalışması, hastalarla olan iletişimi ile bizlere örnek olan hematoloji hocamız Prof.Dr.Güven ÇETİN'e çok teşekkür ederim.

Bilgi birikimleri ile bizi büyüleyen, hoşgörülü, sabırlı ve yeri geldiğinde arkadaş gibi bizi anlayan nefroloji bölümü hocalarımız Prof.Dr.Meltem GÜRSU, Doç.Dr.Ömer Celal ELÇİOĞLU ve Uzm.Dr. Şafak MİRİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Sevgilerini ve desteklerini bir kardeş gibi hep hissettiğim eşkıdemlerim Dr.Tuğba İŞLEK, Dr.Kübra ÇINGAR ALPAY ve Dr.Sevde SAĞLAM sizin için ne desem az her ihtiyacım olduğunda yanımdaydınız, iyi ki varsınız. Asistanlık eğitimim boyunca her biri ile çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Birlikte zorluklara göğüs gerdiğimiz, sonsuz sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olduğunuzu ve olacağınızı bildiğim canım annem, babam, kardeşim ve gerçek sevginin ne demek olduğunu öğreten, küçük bir çocukken doktor olmanın hayallerini birlikte kurduğumuz rahmetli dedem bana kattığınız her şey için teşekkür ederim, sizi çok seviyorum. Tıp fakültesinde sınavlara birlikte çalıştığımız günlerden bugünlere, her daim yanımda olan sevgili eşim Cihat, iyi ki bu yolu birlikte yürüdük.

Dr. İrem ABDULHAYOĞLU ERİM

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüs Hastalığı (Covid-19).....	3
2.1.1. Viroloji.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Bulaş.....	5
2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı.....	5
2.1.4. Tedavi ve Aşılama.....	8
2.2. Kanser.....	10
2.2.1. Kanser Etiyolojisi ve Patofizyolojisi.....	10
2.2.2. Kanser Epidemiyolojisi.....	13
2.2.3. Tanı ve Evreleme.....	14
2.2.4. Tedavi Prensipleri.....	16
2.3. Kanser ve Covid-19 İlişkisi.....	18
2.3.1. Kanser Hastalarında Enfeksiyon.....	18
2.3.2. Kanser Hastalarında İmmüsupresyon Mekanizmaları.....	18
2.3.3. Covid-19 ve İmmüsupresyon.....	20
2.3.4. Covid-19'un Kanser Hastalarındaki Epidemiyolojisi.....	21
2.3.5. Kanser Hastalarında Covid-19 Aşılama ve Tedavisi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri.....	24
3.2. Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği.....	25
3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	25
4.BULGULAR	27
5.TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	42
7.KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

CDC: Hastalık Kontrol Korunma Merkezi

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu

RT: Radyoterapi

RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

TABLO 2.1: Covid-19 klinik şiddetine göre sınıflandırılması.

TABLO 2.2: Herediter Kanselerler.

TABLO 2.3a: Erkeklerde Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

TABLO 2.3b: Kadınlarda Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

TABLO 2.4a: Türkiye’de Erkeklerde En Sık Ölüme Sebep Olan Kanselerler.

TABLO 2.4b: Türkiye’de Kadınlarda En Sık Ölüme Sebep Olan Kanselerler.

TABLO 2.5: Kanser Hastalarında Performans Durumu Değerlendirme.

TABLO 2.6: Kanser hastalarında enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler.

TABLO 2.7: İmmüsuprese hastalar için önerilen Covid-19 aşısı programı.

TABLO 4.1: Hastalar ile İlgili Sosyodemografik Veriler.

TABLO 4.2: Covid-19 Olan katılımcıların oldukları aşısı dozlarına göre frekans dağılımı.

TABLO 4.3: Covid-19 Olan katılımcıların Aldıkları tedavi çeşitlerine göre frekans dağılımı.

TABLO 4.4: Covid-19 Olan katılımcıların çeşitli değişkenler açısından Covid-19 duruma göre frekans dağılımı.

TABLO 4.5: Covid-19 Olan katılımcıların aldıkları tanılar açısından Covid-19 duruma göre frekans dağılımı.

TABLO 4.6: Hastaların Yaşlarının Covid-19 Olma Açısından Karşılaştırılması.

TABLO 4.7: Covid-19 Olan Hastaların Yaşlarının Covid Durum Açısından Karşılaştırılması.

TABLO 4.8: Sosyodemografik ve Klinik tanıların Covid-19 Olma Durumu ile Karşılaştırılması.

TABLO 4.9: Covid-19 Olan Hastaların Yaptığı Aşısı Sayısının Covid Durum Açısından Karşılaştırılması.

TABLO 4.10: Covid-19 Olan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Covid-19 Durumu ile Karşılaştırılması.

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 2.1: SARS-COV-2 Virüs Yapısı.

ŞEKİL 2.2: Covid-19 Hastalığı Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleri.

ŞEKİL 2.3: Premalign Dönem.

ŞEKİL 2.4: SARS-COV2'nin hücre içine girişi, Doğal bağışıklık ve Kompleman kaskadının aktivasyonu ile gelişen doku hasarı.



AKTİF TEDAVİ ALAN KANSER HASTALARINDA COVID-19 GÖRÜLME SIKLIĞI VE MORTALİTEYE ETKİSİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2'nin sebep olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) tüm dünyayı etkileyerek kısa sürede pandemi olarak ilan edildi. Covid-19 asemptomatik hastalıktan, ciddi pnömoni hatta ölüme kadar ilerleyebilen farklı klinik tablolara neden olmaktadır. Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler; ileri yaş, aşı durumu, komorbid hastalıklar ve immunsupresif tedaviler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu komorbiditeler arasında kanser ve onkolojik tedaviler de yer almaktadır. Özellikle pandeminin başlarında kanser hastalığı ve aktif onkolojik tedaviler, Covid-19 prevalansı ve mortalitesi açısından yüksek riskli olarak kabul edildi. Ancak yapılan çalışmalarda net fikir birliği sağlanamamıştır. Çalışmamızdaki amaç aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 sıklığını, mortaliteye etkisini ve mortalite üzerinde etkisi olabilecek yaş, cinsiyet, metastaz durumu, Covid-19 aşı durumu ve tedavi çeşitlerini tespit etmektir.

Materyal ve Metot: Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza, pandemi döneminde (01 Nisan 2020- 31 Ekim 2021) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümü kemoterapi ünitesine tedavi almak üzere başvuran 1369 kanser hastası dahil edildi. 1369 hastanın yaş, cinsiyet, kanser türü, kanser evre (metastatik, metastatik olmayan) bilgilerine ulaşıldı. Covid-19 dışı sebepler ile ex olan hastaların verilerine ulaşılamaması nedeni ile 924 hastada; Covid-19 aşı bilgileri, Covid-19 öyküsü olup olmaması, öyküsü var ise semptom durumu (asemptomatik, semptomatik, yoğun bakım yatışı, ex), Covid-19 tanısına en yakın olan onkolojik tedavi alma tarihi ve hangi tedavi protokolünü aldığı verileri kaydedildi. Covid-19 sıklığı ve mortalitesi üzerinde etkisi olabilecek bu faktörler karşılaştırıldı.

Bulgular: 1369 hastanın yaş ortalamasının 59,6 ve %50,7'sini kadınların oluşturduğu görülmüştür. En sık görülen 3 kanser türü sırası ile meme, akciğer ve kolorektal kanserdir. Hastaların %65,1'inde uzak metastaz mevcuttur ve %95'i kemoterapi tedavisi alırken %5'i immunoterapi tedavisi almaktaydı. Covid-19 verileri elde edilen 924 hastadan 317'sinde (%34,2) Covid-19 öyküsü vardı. Covid-19 pozitif hastaların %80'i yoğun bakım ihtiyacı olmadan semptomatik olarak geçirmişlerdi. 317 hastadan 33'ü (%10,4) ise Covid-19'a bağlı ex olmuştur. İleri yaş, cinsiyet, kanser türü, kanser evresi ve onkolojik tedavi çeşitleri ile Covid-19 sıklığı arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Covid-19'a bağlı ex olan hastaların asemptomatik, semptomatik ve yoğun bakımı yatışı olan hastalara kıyasla yaşları daha yüksek bulunmuştur ($p=0.031$). Metastazı olan hastaların mortalitesinin ile metastazı olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Akciğer kanseri olan hastaların mortalite oranı diğer kanser türlerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Covid-19 pozitif hastalar, Covid-19 tanılarına en yakın onkolojik tedavi sürelerine göre kıyaslandıklarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Covid-19 aşı durumları incelendiğinde 1.doz aşılama oranı %80, 2.doz aşılama oranı %78 bulunmuştur. Covid durumu asemptomatik olan hastaların aşı ortalaması diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Ex olan hastaların olduğu aşı dozu ile asemptomatik ($p<0.001$), semptomatik ($p<0.001$) ve yoğun bakım yatışı olan hastalar ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Sonuç: Kanser hastalarında yapılan bu çalışma, aktif onkolojik tedavinin Covid-19 mortalitesi ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte ileri yaş, uzak metastaz, akciğer kanseri Covid-19 enfeksiyonunda kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır. Ex olan hastaların olduğu aşı dozunun diğer Covid-19 pozitif hastalara göre anlamlı şekilde düşük olması aşının hastalığın ciddi seyrini önlemedeki etkinliğini göstermektedir. Elde edilen bu sonuçların, onkolojik tedavi gerektiren kanser hastalarının yönetimine yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Kanser, Covid-19, kemoterapi, immunoterapi, aşı, mortalite

COVID-19 INCIDENCE IN CANCER PATIENTS UNDERGOING ACTIVE THERAPY AND IMPACT ON MORTALITY

SUMMARY

Introduction and Aim: The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 is the cause of the coronavirus disease 2019 (Covid-19), which quickly spread throughout the entire world and was called a pandemic. Covid-19 can produce a range of clinical symptoms, from asymptomatic illness to life-threatening pneumonia and death. Factors affecting the disease's prognosis include advanced age, vaccination status, other illnesses, and immunosuppressive medications. Cancer and oncological treatments are among these comorbidities. Cancer diseases and ongoing oncological therapies were considered high-risk in terms of Covid-19 prevalence and mortality, especially at the beginning of the pandemic. However, a clear consensus could not be achieved in the studies carried out. Our study's aim is to determine the prevalence of Covid-19, its impact on mortality, and the age, gender, metastatic status, vaccination status for Covid-19, as well as treatment modalities that may affect mortality in cancer patients undergoing active therapy.

Materials and Methods: Our retrospective study comprised 1369 cancer patients who requested chemotherapy at the Bezmialem Vakıf University Hospital Medical Oncology Department from April 1, 2020, to October 31, 2021. 1369 patients' demographic data, including age, gender, cancer type, and stage (metastatic, non-metastatic), were collected. In 924 patients, the Covid-19 vaccine information, whether a history of Covid-19 existed, the type of symptoms (asymptomatic, symptomatic, intensive care hospitalisation, ex), the date of receiving oncological treatment that was closest to the diagnosis of Covid-19, and the treatment protocol that was used were all recorded. These variables were evaluated as they could affect the rate and mortality of Covid-19.

Results: 1369 patients were noted to have a mean age of 59.6 years, with 50.7% of them being women. Breast, lung, and colorectal cancer are the three most prevalent cancer kinds. 65.1% of the patients had distant metastases, and 95% were receiving chemotherapy while 5% were receiving immunotherapy. Of the 924 patients for whom Covid-19 data were obtained, 317 (34.2%) had a history of Covid-19. Covid-19 positive patients, such as 80%, had the disease symptomatically without the need for intensive care. Due to Covid-19, 33 (10.4%) of 317 patients died. There was no statistically significant difference between the prevalence of Covid-19 and advanced age, gender, cancer type, cancer stage, or

oncological treatment types ($p>0.05$). Patients with ex from Covid-19 were found to be older than patients with asymptomatic, symptomatic, and intensive care unit hospitalisation ($p=0.031$). Patients with metastases had a statistically significant higher mortality rate than patients without metastasis ($p<0.001$). Patients with lung cancer had a considerably greater mortality rate than those with other cancer types ($p<0.001$). No significant difference was found when Covid-19 positive patients were compared based on the oncological therapy times closest to their Covid-19 diagnosis. When the Covid-19 vaccine status was checked, it was found that 80% of people had received their first dosage and 78% had received their second. It was discovered that patients with asymptomatic Covid status had a higher mean vaccination rate than the other groups. A statistically significant difference between the vaccination dose of ex patients and asymptomatic, symptomatic, and critical care hospitalised patients was discovered ($p<0.001$).

Conclusion: According to this study of cancer patients, Covid-19 mortality is not related to active oncological treatment. The prognosis for Covid-19 infection was, however, related with poor with advanced age, distant metastases, and lung cancer. The effectiveness of the vaccination in preventing the severe course of the disease is demonstrated by the fact that the vaccine dose in patients with ex is much lower than in other Covid-19 positive patients. These findings, in our opinion, can improve the care of cancer patients who need to receive oncological treatment.

Keywords: Cancer, Covid-19, chemotherapy, immunotherapy, vaccination, mortality.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) ve sebep olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) mart 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edildi. DSÖ tarafından dünya çapında 600 milyon üzerinde teyitli vaka ve 6 milyon üzerinde Covid-19 ilişkili ölüm bildirilmiştir [1] . Covid-19, asemptomatik seyredebileceği gibi hafif üst solunum yolu infeksiyonundan ciddi pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olabilmektedir. Hastalık gelişiminde etkili risk faktörleri arasında ileri yaş, gebelik, obezite, komorbid hastalıklar, aşı durumu ve immunsupresif tedaviler yer almaktadır. Covid-19 prognozunu etkileyen kronik akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid hastalıklar ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır [2]. Bu komorbiditelerden biri de kanserdir.

Kanser, normal hücrenin kimyasal ve fiziksel ajanların yol açtığı DNA hasarı ile, kontrolsüz olarak neoplastik hücreye transformasyonudur. Sebebi bilinen ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer alır. DSÖ verilerine göre erkeklerde akciğer, kadınlarda ise meme en sık görülen kanser türüdür [3]. Kanser tedavisi ve yönetiminde kanser türü, evresi ve hastanın performans durumu önemli rol oynar. Kanser tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavileri ve immunoterapi yer almaktadır.

Kanser hastalarının genel immunsupresif durumları nedeni ile Covid-19’a yakalanma sıklıklarının ve Covid-19 ilişkili ölüm sayısının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu ile ilgili özellikle pandeminin başlarında yapılan birçok çalışma bulunmaktadır [4]. Pandeminin ilerleyen dönemlerinde kanser tipi, metastaz durumu, ilerleyen yaş, diğer komorbid faktörler ve verilen onkolojik tedavinin çeşidinin de Covid-19 görülme sıklığı ve mortalitesi üzerine etkili olduğu yönünde çalışmalar

yayımlandı [5]. Hatta bu çalışmalardan bazılarında kanserin diğer komorbid faktörler gibi Covid-19 sıklığı ve mortalitesi üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir [6].

Covid-19'un kanser hastalarında sıklığı ve genel popülasyona göre yüksek mortaliteye sahip olup olmaması ile ilgili ortak kararın olmaması hastaların tanılma ve tedavi süreçlerinde ikilemlere yol açmaktadır. Hem doktor hem de hastanın tedavi süreci ile ilgili tereddüt yaşamasına sebep vermektedir.

Hastanemiz Tıbbi Onkoloji bölümünde aktif olarak onkolojik tedavi alan kanser hastalarının Covid-19 sıklığını, Covid-19 mortalitesini ve mortalite üzerinde etkisi olabilecek yaş, cinsiyet, kanser tipi, metastaz durumu, covid-19 aşısı durumu, tedavi çeşidini (kemoterapi /immunoterapi) ve birbirleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüs Hastalığı

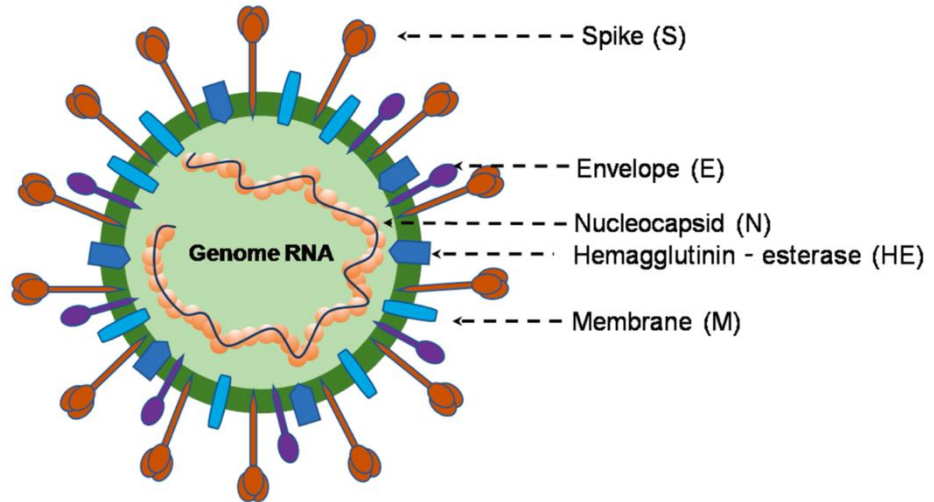
2019 yılı sonunda Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei bölgesine bağlı Wuhan şehrinde pnömoni vakalarının görülmesi ile başlayan ve tüm dünyaya hızla yayılan Covid-19 mart 2020'de pandemi olarak ilan edildi. Covid-19 hastalığına Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) sebep olmaktadır.

2.1.1 Viroloji

Coronaviridae, viral zarfa sahip, pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüs familyasıdır [7]. Genomik yapılarına göre Alfa-koronavirüs, Beta-koronavirüs, Gama-koronavirüs ve Delta-koronavirüs olarak dört farklı türü vardır. İnsanlarda hastalık tablosuna yol açabilen toplam 7 insan koronavirüsü vardır; HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2. SARS koronavirüsü (SARS-CoV) Kasım 2002'de ortaya çıkarak %9,5 mortalite oranı ile ciddi akut solunum sendromuna sebep olmuştur. Halen sporadik salgınlara sebep olabilen MERS-CoV ise yaklaşık %34,4 mortalite oranına sahiptir. Develerdeki bir hayvan rezervuarından bulaşarak Orta Doğu Solunum Sendromuna (MERS) sebep olur. SARS-CoV-2' de SARS-CoV ve MERS-CoV gibi Beta-koronavirüs türünden olup salgın yapan yeni tip koronavirüstür [8].

SARS-CoV-2 yaklaşık 60-140 nm çapa sahip yuvarlak, belirgin sivri uçları olan bir virüstür. Solunum damlacıkları ve aerosoller yoluyla kişiden kişiye bulaşır. Vücuda girdikten sonra, konak reseptörlerine bağlanır ve hücre içine endositoz veya membran füzyonu yoluyla girer. Yapısal olarak 4 proteinden oluşur; Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini (Şekil 2.1) [9]. S transmembran proteini viral yüzeyden dışarı çıkıntılar yapar ve konak bağlanması ve penetrasyon için en önemli proteindir. S proteini S1 ve S2 olmak üzere iki fonksiyonel alt birimden oluşur. S1 konak hücre reseptörüne bağlanmadan

sorumludur. S2 ise virüs ve konakçı hücrel membranların füzyonunda rol oynar. SARS-COV-2 yapısal S proteini aracılığı ile konak hücre membranında bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanır. ACE-2 reseptörü SARS CoV için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlanmıştır ve pulmoner epitel hücrelerinde yüksek oranda bulunur. ACE-2 reseptörleri pulmoner epitel hücreleri dışında beyin sapı, kalp, damar, burun ve ağız mukozası, böbrek, karaciğer, mide ve barsak mukoza hücrelerinde de bulunur [10]. SARS-CoV-2'nin ACE-2'ye bağlanmasından sonra S proteini iki aşamalı bir proteaz bölünmesi yoluyla aktivasyona uğrar. Membran füzyonundan sonra, virüs pulmoner alveolar epitel hücrelerine girer ve viral içerikler hücre içinde salınır. Konak hücresi içinde viral RNA genomunun replikasyonu ve gerekli yapısal protein sentezi RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aracılığı ile gerçekleşir. Viral N proteini, yeni genomik RNA'yı bağlar ve diğer yapısal proteinlerden sayıca daha fazla olan M proteini, hücrel endoplazmik retikuluma entegrasyonu kolaylaştırır. Yeni oluşan nükleokapsidler daha sonra endoplazmik retikulundan lümene taşınır, buradan golgi veziküller yoluyla hücre zarına ve daha sonra ekzositoz yoluyla hücre dışı boşluğa taşınırlar. Viral partiküller artık bitişik epitel hücrelerini istila etmeye ve damlacık yolu ile yayılıma hazırdırlar [11, 12].



ŞEKİL 2.1: SARS-COV-2 Virüs Yapısı [9].

2.1.2 Epidemiyoloji ve Bulaş

2019 yılı sonunda Çin’de ilk vakanın bildirilmesi ile tüm dünyada vakalar bildirilmeye başlandı. Ocak 2020’nin son günlerinde Amerika ve Avrupa ülkelerinde, şubat 2020 itibariyle de İngiltere, Brezilya, İspanya, İtalya ve İran başta olmak üzere birçok ülkede salgın kendini göstermiştir. 10 Mart 2020 tarihinde Türkiye’de ilk vaka ortaya çıkmıştır.

John Hopkins Üniversitesi Koronavirüs Kaynak Merkezi verilerine göre küresel olarak 600 milyondan fazla onaylanmış Covid-19 vakası ve 6 milyondan Covid-19 ilişkili ölüm bildirilmiştir. Enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden, bildirilen vaka sayıları gerçek vaka sayılarının altında kalmaktadır. ABD, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada bildirilen en yüksek vaka ve ölüm sayısına sahiptir. Eylül 2022 itibariyle Türkiye’de 16 milyondan fazla onaylanmış Covid-19 vakası ve 100 binden fazla ölüm meydana gelmiştir [1].

İnsandan insana damlacık yolu ile bulaş SARS-CoV-2’nin ana bulaşma şeklidir. Bulaşın esas olarak solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas (yaklaşık iki metre içinde) ile meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlu bir kişi öksürdüğünde, hapşırduğunda veya konuştuğunda solunum salgılarından açığa çıkan virüsün diğer kişi tarafından solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi ile bulaş gerçekleşir. SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler salgılar ve semen dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde de tespit edilmiştir ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir. Enfeksiyonun ilk 7-10 günü içerisinde bulaştırıcılığın en yüksek olduğu ve bu dönemde üst solunum yolunda viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu ve virüsün en rahat tespit edilebildiği gösterilmiştir [13].

2.1.3. Klinik Özellikler ve Tanı

Covid-19, asemptomatik seyredebileceği gibi hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan ciddi pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve tromboembolik komplikasyonlara kadar değişen farklı klinik tablolara neden olabilmektedir. Mevcut çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının en az üçte birinin asemptomatik seyrettiği gösterilmiştir [14, 15]. Semptomatik hastalık hafif, ciddi ve kritik olarak 3 sınıfa ayrılabilir (Tablo 2.1) [15]. Hastalık daha çok hafif klinikle prezente olur. Kritik

hastalık için risk faktörleri ileri yaş, komorbiditeler, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik düzey ve erkek cinsiyet olarak sayılabilir. Yüksek risk ile ilişkili komorbiditeler arasında astım, maligniteler, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, immunsüpresan durumlar, interstiyel akciğer hastalıkları, obezite, gebelik, serebrovasküler hastalıklar, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalıkları yer alır [2, 16].

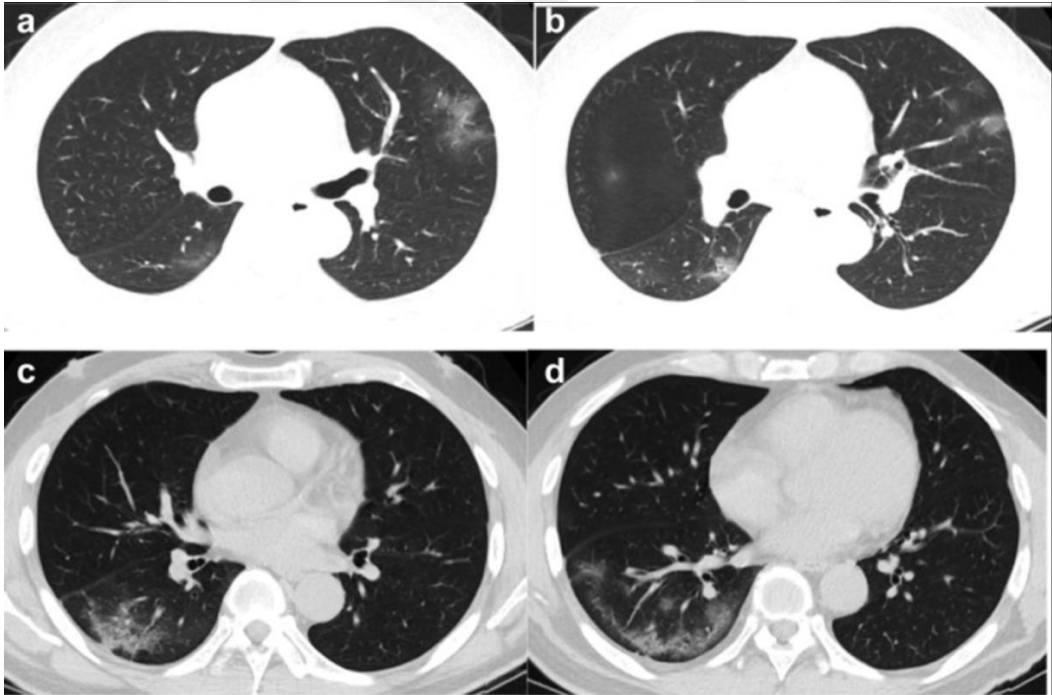
Pandeminin ilk aylarında Çin’de yapılan bir çalışmada genel vaka ölüm oranı yüzde 2,3 olarak saptanmıştır ve kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir [17]. Her ne kadar ilk çalışmalarda yüksek hastaneye yatış ve ölüm oranları gösterilse mevcut tedaviler ve aşılama ile hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ve mortalite oranları azaldı [1, 18].

TABLO 2.1: Covid-19 klinik şiddetine göre sınıflandırılması.

Kritik Hastalık (Tüm hastaların %5’i)	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, multiorgan yetmezlik, mekanik ventilasyon ya da vazopresör tedavi gerektiren diğer durumlar
Ciddi Hastalık (Tüm hastaların %15’i)	Dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içindeki görüntülemelerde yüzde 50’den fazla akciğer tutulumu
Hafif Hastalık (Tüm hastaların %80’i)	Ciddi ve kritik hastalık kriterlerini karşılamayan

En sık görülen klinik semptomlar ateş, öksürük, halsizlik, balgam, nefes darlığı, miyalji ve artralji, boğaz ağrısı, yeni gelişen tat ve koku kaybı, baş ağrısı, titreme, mide bulantısı ya da kusma, burun tıkanıklığı ve ishal olarak sayılabilir [19]. Hastalık seyrinde görülebilen ARDS, aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği, kardiyak şok, pulmoner emboli, tromboembolik olaylar, ensefalopati ve sekonder enfeksiyonlar en sık görülen covid ile ilişkili komplikasyonlardır [15, 20].

Covid-19 tanısında kullanılan altın standart yöntem boğaz sürüntüsünden bakılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Bununla birlikte, test zamanlaması, semptom başlangıcından 2-3 gün sonra en yüksek hassasiyet ve maruziyetten hemen sonra en düşük hassasiyet ile RT-PCR test özellikleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir [21]. Yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve koagülasyon testlerindeki anormallikler yer alır. Özellikle lenfopeni ve d-dimer yüksekliğinin yapılan araştırmalarda prognozun belirlenmesinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir [22]. Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi Covid-19 tanısında en sık kullanılan radyolojik görüntülemelerdir. Erken hastalık döneminde akciğer grafisi normal olabilir. Tomografide görülebilecek tipik bulgu periferik yerleşimli, tek ya da çok odaklı buzlu cam cam opasiteleridir (Şekil 2.2). Buzlu cam opasiteleri dışında hava bronkogramları, interlobuler veya septal kalınlaşmalar, plevral kalınlaşmada hastalığın akciğer tutulumunda sık görülebilecek diğer tomografi bulgularıdır [23-25].



ŞEKİL 2.2: Covid-19 Hastalığı Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleri: Periferik yerleşimli, buzlu cam cam opasiteleri (a,b). Hava bronkogramları ve bal peteği görünümlü konsolidasyon alanları (c,d) [23].

2.1.4. Tedavi ve Aşılama

Pandeminin başından günümüze kadar Covid-19 tedavi yaklaşımında birçok değişiklik oldu. Tedavide yer alan ilaçların değişimi, aşılamanın başlaması en büyük değişiklikler arasında sayılabilir. Özellikle SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkmasıyla birlikte, hastalık spektrumu ve optimal hastalık yönetim stratejileri konusundaki bilgilerimiz gelişmeye devam ediyor. Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol Korunma Merkezi (CDC) gibi örgütlerin tedavi yaklaşımları ayaktan veya yatan hasta olarak ikiye ayrılmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı Covid-19 rehberinde ateş, miyalji, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan ve akciğer görüntülemesi normal olan hastalar komplike olmayan vaka olarak kabul edilip bu hastalara izolasyon önerisi ile ayaktan takip önerilmektedir. Covid-19 hastalık bulguları olup, solunum sayısı $< 30/\text{dakika}$ olan, oda havasında $\text{SpO}_2 > 90$ üzerinde olan ve görüntülemede hafif pnömoni bulgusu olan hastaların da aynı şekilde ayaktan izlemi önerilmektedir [26].

Salgının başlangıcında hastalığın ölümcül olabilmesi nedeni ile ülkemizde ve tüm dünyada daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, in-vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu gösterilen hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçların tedavide kullanılması önerildi. Ancak ilerleyen dönemde yapılan klinik araştırmalar neticesinde bu ilaçların tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir [27, 28] .

Ayaktan takip edilen asemptomatik hastalara spesifik tedavi verilmesi önerilmediği gibi semptomatik hastalara da ancak belli koşullarda tedavi verilmesi önerilmektedir.

Tedavi verilmesi gereken hastalar aşağıdaki gibidir:

- 1) Aşı ve risk faktöründen bağımsız olarak 65 yaş üzeri hasta
- 2) Yaştan bağımsız olarak bağışıklığı baskılı olan hastalar
- 3) Yaştan ve aşidan bağımsız olarak ciddi hastalığa ilerleme açısından çoklu risk faktörü olan hasta
- 4) 50 yaş üzeri aşısız hasta

Randomize kontrollü çalışmalarda, oral proteaz inhibitör kombinasyonu olan nirmatrelvir-ritonavir'in semptomatik ayaktan hastalarda mortaliteyi ve hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir [29]. Nirmatrelvir-ritonavir mevcut değilse, alternatif

seçenekler arasında monoklonal antikor bebtelovimab, remdesivir, konvalesan plazma ve molnupiravir bulunur.

Sağlık bakanlığının güncel rehberinde de ülkemizdeki tedavi seçeneği olarak molnupiravir tanısı PCR ile doğrulanmış semptomların ilk 5 gününde olan hastalara önerilmektedir. Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleozid analogudur [30].

Oksijen takviyesine ihtiyaç duymayan hastanede yatan hastalar için, tedavi yaklaşımı daha ciddi hastalığa ilerleme ile ilişkili klinik veya laboratuvar risk faktörlerinin olup olmamasına bağlıdır. Risk faktörleri olan hastalara remdesivir kullanılması önerilmektedir. Yapılan alışmalar, remdesivir'in bu tür hastalarda iyileşme süresini kısaltabileceğini düşündürmektedir [31].

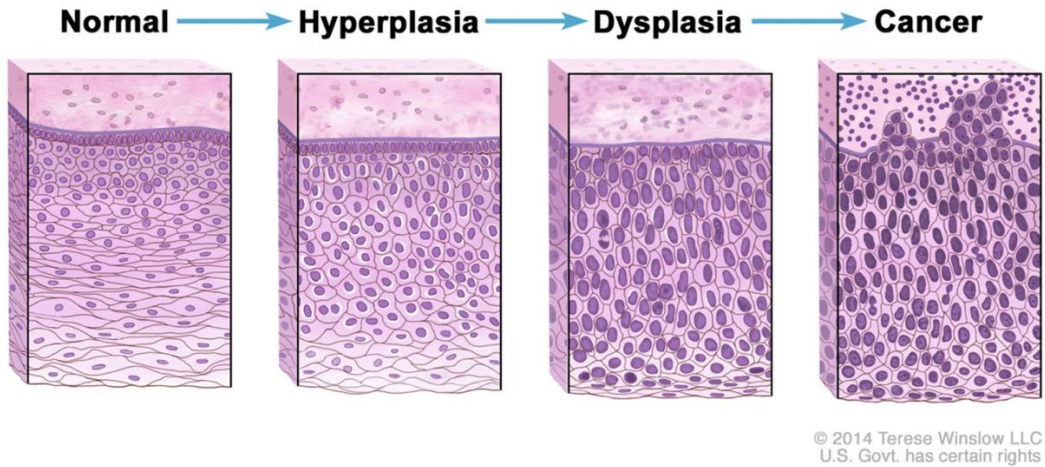
SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemeye yönelik aşılar, Covid-19 pandemisini engellemek için en umut verici yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Ekim 2022 itibari ile dünya geneli 49 onaylı, 91'i faz 3 aşamada olmak üzere 230 da aday aşı mevcuttur [32]. Covid-19 aşıları canlı atenüe, inaktif, rekombinant protein, DNA/RNA aşıları gibi birkaç farklı tipte geliştirilmeye devam edilmektedir. Covid-19 aşıları için ana antijenik hedef, yüzey spike proteinidir. SARS CoV-2 spike proteininin reseptör bağlanma alanına bağlanan antikorlar, konaki hücreye bağlanmayı önleyerek, virüsün bulaşını engellerler. İnaktif aşılar ise hücre kültüründe SARS-CoV-2'nin büyütülmesi ve ardından virüsün kimyasal olarak inaktivasyonu ile üretilir [33]. 2020 eylül ayı ortalarında Sinovac Life Science Company (Pekin, Çin) tarafından geliştirilen CoronaVac adlı inaktive SARS-CoV-2 aşısı ile ilgili faz 3 alışmaları Türkiye'de başlatıldı [34]. Sağlık Bakanlığı, CoronaVac Covid-19 aşısı için 14 Ocak 2021 tarihinde acil kullanım izni verdi. Sağlık çalışanlarına ve 65 yaş ve üstü yetişkinlere öncelik veren acil bir aşı programı başlattı. CoronaVac aşısının sınırlı sayıda verilmesi ve BioNTech (BNT162b2) mRNA Covid-19 aşısının yüksek etkinliğinin klinik çalışmalarda gösterilmesinin ardından, Sağlık Bakanlığı nisan 2021'de BNT162b2 aşısını uygulayarak toplu aşılama kampanyası başlattı. Haziran 2021'de faz 3 çalışmaları başlayan TURKOVAC inaktif Covid-19 aşısının acil kullanım onayı ise aralık 2021'de verildi. 30 Ekim 2022 tarihi itibariyle Türkiye'de 53 milyondan fazla kişiye iki doz aşı yapılmıştır [35]. Yapılan çalışmalarda aşılı ve Covid-19 pozitif kişilerde viral yükün aşılanmamış kişilere göre 2-4 kat daha düşük olduğunu gösterilmiştir [36].

2.2. Kanser

Kanser, normal hücrenin kimyasal ve fiziksel ajanların yol açtığı DNA hasarı ile, kontrolsüz olarak neoplastik hücreye transformasyonudur. Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunda hemen hemen her yerden başlayabilir. Normalde insan hücreleri, vücudun intiyacı olan yeni hücreleri oluşturmak için büyür ve çoğalır. Hücreler yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde ölürlere ve yerlerini yeni hücreler alır. Bazen bu programlı süreç bozulup anormal veya hasarlı hücreler büyümelerini gerekirken çoğalmaya devam ederler. Bu hücreler benign veya malign tümörleri oluştururlar. Malign tümörler yakındaki dokulara yayılarak invaze eder ve vücutta uzak yerlere metastaz yaparak yeni tümörler oluşturur [37].

2.2.1. Kanser Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Multiple faktörler etkisinde kanser gelişebilmesi için genellikle uzun yıllar gerekmektedir. Bu süreç hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve invaziv kanser adımlarını kapsar. Hiperplazi, eksternal uyaran tarafından indüklenen hücre bölünmesinde geriye dönüşümlü artıştır. Displazi, hiperplaziden daha ileri bir durumdur. Displazi, artmış hücre proliferasyonunun anormal şeklidir ve premalign hücrelerde normal doku düzeni ve yapısında bozulma gerçekleşir. Displazinin ciddi formlarına karsinoma in situ denir (Şekil 2.3)[38].



ŞEKİL 2.3: Premalign Dönem.

Kanser gelişim patofizyolojisinde kontrolsüz çoğalmaya ek olarak DNA onarımı ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumlu genlerde değişiklikler, büyümeyi pozitif yönde etkileyen onkogenlerin (Ras, Myc gibi) artışı, negatif yönde etkileyen tümör supressör genlerin (Rb, p53 gibi) inaktivasyonu gibi birçok moleküler değişiklik de meydana gelmektedir. P53 geninin inaktivasyonu ve Bcl-2 geninin artması gibi faktörlerle normal apoptoz yolağı bozulur. Kanser gelişiminde rol oynayan apoptoz ilişkili diğer genler arasında pRb, Fas, c-myc, c-Jun sayılabilir. DNA tamir genlerinden en çok bilineni, fonksiyonunun bozulması sonucunda meme kanserinin geliştiğı BRCA genidir [39].

Kanser hücrelerinin normal hücrelerin sahip olmadığı birçok fenotipik özelliğı daha vardır. Normal hücrelerin birbiri ile temas ettiklerinde büyümeyi durduran kontakt inhibisyon mekanizması kanser hücrelerinde kaybolmuştur. Kanser hücreleri, gerekli besin ve oksijeni sağlamak için çevre stromayı etkileyerek yeni kan damarı oluşumunu uyarırlar. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), IL-8 gibi proanjijenik gen ekspresyonunda artışlar ile anjiyogenez gerçekleşir [40].

Kanser etiyojisi genetik, çevresel, kimyasal, infeksiyöz nedenler olarak gruplandırılabilir. Otozomal dominant herediter kanserler, yetişkin kanserlerinin %10'dan az bir kısmını oluşturur. Başta gelen herediter kanser sendromları, ilişkili oldukları genler ve kanser bölgeleri Tablo 2.2'de verilmiştir [41].

Tablo 2.2: Herediter Kanserler.

Gen	Sendrom	Kanser Bölgesi
BRCA 1	Meme ve Over Kanseri Sendromu	Meme, over, kolon, prostat kanserleri
BRCA 2	Meme ve Over Kanseri Sendromu	Meme, over, kolon, prostat, safra kesesi, safra kanalı, pankreas, mide kanseri, melanom
APC	Familiyal adenomatöz polipozis	Kolorektal karsinom, duodenal ve gastrik tümörler, desmoid tümör, medullablastom
CDH1	Herediter diffüz mide kanseri	Mide kanseri
MMR	Herediter non-polipozis kolorektal kanser	Kolorektal, mide, ince bağırsak, over, endometrium, pankreas kanseri, renal pelvis ve üreterin transisyonel kanserleri
MEN 1	Multipl endokrin neoplazi tip 1	Pankreas kanseri, paratiroid hiperplazisi, hipofiz adenomu
RET	Multipl endokrin neoplazi tip 2	Medüller tiroid kanseri

Kanserin değiştirilebilir risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı, iyonize radyasyon, ultraviyole ışınlar, obezite, sedanter yaşam, kimyasallar, viral etkenler sayılabilir. Akciğer kanseri etiolojisinde en önemli faktör sigaradır. Karsinojen kimyasallar arasında besinlerde bulunan aflatoksin, asbest, arsenik, benzen, radon gazı, östrojenler, alkilleyici ajanlar, androjenler, immunsupresif ajanlar vardır [42].

En fazla sayıda kanser vakası ile ilişkili virüsler, serviks kanserine ve diğer bazı epitelyal malignitelere neden olan Human papilloma virüsleri ve hepatoselüler kanserin çoğundan sorumlu olan hepatit virüsleri HBV ve HCV'dir. Diğer onkovirüsler arasında Ebstein-Barr virüsü, Kaposi sarkom herpes virüsü, insan T hücreli lösemi virüsü ve Merkel hücreli polioma virüsü bulunur [43].

2.2.2. Kanser Epidemiyolojisi

Kanser, dünya çapında giderek artan bir sağlık problemidir. Sebebi bilinen ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra kanser ikinci sırada yer alır. DSÖ'nün kanser araştırmaları ile ilgili alt grubu olan Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) veri tabanına göre 2020 yılında dünyada her iki cinsiyette akciğer ve meme kanserlerinin toplam yeni vaka sayısı 4 milyonu geçmektedir. Aynı veri tabanına göre en sık görülen kanser türleri sıralanmıştır ve ülkemizde ve dünyada benzerlik göstermektedir (Tablo 2.3a, 2.3b) [3].

Tablo 2.3a: GLOBOCAN 2020 Verilerine göre Erkeklerde Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

	Türkiye*	Dünya
1	Akciğer	Akciğer
2	Prostat	Prostat
3	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide
5	Mide	Karaciğer

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

Tablo 2.3b: GLOBOCAN 2020 Verilerine göre Kadınlarda Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı.

	Türkiye*	Dünya
1	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal
3	Kolorektal	Akciğer
4	Akciğer	Uterus serviksi
5	Uterus Korpusu	Tiroit

* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

Kansere bağlı ölüm nedenlerinde her iki cinsiyet birlikte ele alındığında Akciğer kanseri tüm kanser ölümlerinin neredeyse %30'unu oluşturarak ilk sırada yer almaktadır. Cinsiyetlere göre ölüme sebep olan kanser sıralaması Tablo 2.4a. ve Tablo 2.4b.'de verilmiştir.

Tablo 2.4a: Türkiye'de Erkeklerde En Sık Ölüme Sebep Olan Kanseler;
GLOBOCAN 2018

Kanser	Sayı	%
Akciğer	28,525	38.3
Mide	6,376	8.6
Kolorektal	5,571	7.5
Prostat	5,165	6.8
Pankreas	3,622	4.9

Tablo 2.4b.: Türkiye'de Kadınlarda En Sık Ölüme Sebep Olan Kanseler;
GLOBOCAN 2018

Kanser	Sayı	%
Meme	5,452	12.9
Akciğer	5,158	12.2
Kolorektal	4,462	10.6
Mide	3,630	8.7
Pankreas	2,794	6.6

2.2.3. Tanı ve Evreleme

Kanser tanısı invaziv doku biyopsisi ile histopatolojik olarak konulur. Doku biyopsisi ile tümörün immunohistokimyasal tetkikleri, derecesi ve invazyonu gibi özellikleri incelenir. Kanser tanısı konulduktan sonra hasta yönetiminde ilk öncelik, hastalığın yaygınlığının belirlenmesidir. Çoğu kanser çeşidinde hastalığın evrelemesi, çeşitli invaziv ve non-invaziv testler ile yapılır. Klinik evreleme fizik muayene ve görüntüleme teknikleri ile yapılırken patolojik evreleme ise cerrahi girişim aracılığı ile elde edilen dokuların histolojisi, lenf nodu tutulumu ve çevre doku yayılımı ile yapılır [44].

Solid organ tümörleri için en yaygın kullanılan evreleme sistemi TNM evrelemesidir. Bu sistemde 'T' primer tümör lezyonunun büyüklüğünü, 'N' lenf nodu

tutulumu ve yaygınlığını, 'M' ise metastaz durumunu belirtir. Tanımlamalar organlara göre değişiklik göstermektedir ve yaygınlığa göre 1-4 arasında evreleme yapılır. T'nin 0,1 veya 2, N'nin 0-1 olduğu evreler genellikle evre 1-2 kabul edilirken, M1 olan hasta T ve N'den bağımsız olarak evre 4 kabul edilir. Diğer sık kullanılan evreleme sistemleri kolorektal kanserlerde Dukes, jinekolojik kanserlerde FIGO ve lenfomalarda Ann Arbor sınıflamasıdır [45].

Tedavi kararı ve yönetiminde evrelemeden sonra diğer önemli nokta hastanın performans durumudur. Kullanılan efor kapasitesi skalaları Tablo 2.5'te verilmiştir [46].

Tablo 2.5: Kanser Hastalarında Performans Durumu Değerlendirme.

ECOG* performans durumu	Karnofsky performans durumu
0: Asemptomatik	100: Asemptomatik
1: Semptomatik, ama günlük işlerini yapabiliyor	90: Normal aktivite, hastalık belirtisi çok az 80: Normal aktivite, eforla ortaya çıkan hastalık bulgusu var
2: Günün <%50'sini yatakta geçiriyor (çalışamaz, fakat destekle evde yaşayabilir)	70: Çalışamaz, kendisine bakabilir 60: Çok az yardımla kişisel günlük gereksinimlerini yapabilir
3: Günün >%50'sini yatakta geçiriyor (kendine bakamıyor)	50: Yardıma çoğunlukla ihtiyaç var 40: Kendine bakamaz, yardıma ihtiyaç var
4: Yatağa bağımlı	30: Aktif destek tedavisi gerekir 20: Çok hasta, hastaneye yatması gerekir
5: Ölüm	10: Terminal dönem 0: Ölüm

***ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

2.2.4. Tedavi Prensipleri

Kanser tanısı konulup evreleme yapıldıktan sonra hastanın da istekleri göz önünde bulundurularak uygun tedavi yöntemi seçilmelidir. Tedavi yöntemlerinin küratif veya palyatif olmak üzere iki temel uygulama amacı bulunmaktadır. Küratif tedavi tam şifaya kavuşturmayı amaçlarken, palyatif tedavi hastalığın etkilerini sınırlamayı amaçlar. Kanser tedavisinde 3 temel yöntem vardır;

1. İlaç tedavisi (kemoterapi, immunoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedaviler)
2. Cerrahi tedavi
3. Radyoterapi

Kanser tedavisinde en efektif yöntem cerrahi tedavidir. Kanser hastalarının yaklaşık %40'ı cerrahi ile kür olurken yaklaşık %60'ı metastatik hastalık nedeni ile cerrahi tedaviye uygun olmamaktadırlar. Tek cerrahi yöntem ile kür edilebilir olmasa bile tümör dokusunun rezeksiyonu lokal kontrol, organ fonksiyonlarının sürdürülmesi gibi birçok fayda getirebilmektedir.[47]

Radyoterapi (RT), DNA zincirini oluşturan atomları iyonize ederek kanser hücrelerinin DNA'sına zarar verir. İlk kullanılmaya başlanıldığı günden bugüne etkinliğinin artması ve yan etkilerinin azalması için büyük gelişmeler kaydedilmiştir. RT, tümör kontrolünü ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için cerrahi ve sistemik tedavilerle birlikte kullanılabilir. Hastalık kürabl olmadığına RT palyatif olarak tercih edilebilir. Tedavi süresi, tek bir tedaviden sekiz haftalık günlük ışınlamaya kadar değişebilir. Tanı ve tedavi bölgesine göre teknik, doz, beklenen sonuçlar ve ilgili toksisiteler değişir [48].

Sitotoksik kemoterapiler DNA' yı etkileyenler ve mikrotübülü etkileyenler olarak iki ana gruba ayrılırlar. Kemoterapiyi tanımlamada kullanılan çeşitli terminoloji vardır. İndüksiyon kemoterapisi yüksek dozda, genellikle kombinasyon şeklinde tam remisyon elde etmek amacı ile uygulanan tedavidir. İdame tedavi tam remisyon elde ettikten sonra kalan tümörün nüksünü engellemek amacı ile uzun sürede düşük dozda verilir. Adjuvan tedavi cerrahi veya RT sonrasında muhtemel kalan tümör hücrelerinin yok edilmesi amacı ile verilen neoadjuvan tedavi cerrahi operasyon öncesi dönemde uygulanan tedavidir.[49]

Sistemik kemoterapilerden alkilleyici ajanlar DNA'ya kovalent bağlarla yapışarak sitotoksik, mutajenik etkilere neden olurlar. Hücre döngüsü fazına spesifik olmayan ajanlardır. Bu grupta en sık kullanılan ilaçlar; siklofosamid, ifosfamid, melfalan, klorambusil, dakarbazindir. Bulantı, kusma, miyelosupresyon, alopesi ve mukozit gibi benzer yan etkilere sahiptirler. Antitümör antibiyotik grubunda doksorubisin, bleomisin, mitomisin ve daktinomisin yer alır. Direk DNA'ya bağlanıp, DNA topoizomeraz 2 aracılığıyla serbest radikaller oluşturarak DNA bölünmesine ve hücre zarına hasar verirler. Antimetabolit grubu DNA, RNA, proteinler ve diğer prekürsörlerinin sentezini inhibe ederler. Sadece sentez fazındaki hücelere etki gösterirler. Metotreksat, 5-Fluorourasil, sitarabin ve gemitabin bu gruptaki ilaçlardır. Mitoz inhibitörleri ise tübüline bağlanarak mikrotübülü bozarlar ve hücre döngüsünü durdururlar. Vinkristin, vinblastin, paklitaksel ve vinorelbin mitoz inhibitörleridir [50, 51].

Meme, endometriyum ve prostat kanserlerinde sık kullanılan tedavi çeşitlerinden biri de hormonal tedavidir. Östrojen reseptör antagonisti tamoksifen ve aromataz inhibitörü anastrozol meme kanserinde kullanılan ilaçlardır[52].

Kanser patofizyolojisinde onkogen yolaklarının keşfi ile hedefe yönelik tedaviler giderek önem kazanmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde EGFR (epidermal büyüme faktörü) antagonistleri; erlotinib, afatinib, gefitinib kullanılırken, mTOR inhibitörleri everolimus metastatik renal hücreli karsinom, pankreatik nöroendokrin tümör ve meme kanserinde kullanılabilir [53].

Malign hücreleri yok etmek için doğal savunmayı güçlendirmeyi amaçlayan immünoterapi, kanser tedavisi için onkoloji alanında devrim yaratmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde birçok kanser çeşidinin immünoterapiye yanıt verdiği gösterilmiştir. Monoklonal antikolar ve immün kontrol noktası inhibitörleri en önemli immünoterapi çeşitleridir. Anti-VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) olan bevacizumab metastatik kolorektal karsinom, glioblastom, over kanseri, serviks kanseri ve akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Trastuzumab (Anti-HER2 monoklonal antikor) Her2 pozitif meme ve mide kanseri hastalarında kullanılan tedavidir. İmmünoterapilerin yan etkileri, normal dokularda immün aracılı hasardan kaynaklanır. Yan etki açısından en sık etkilenen bölgeler deri, mukoza, gastrointestinal sistem, karaciğer ve endokrin sistemdir [54-56].

2.3.Kanser ve Covid-19 İlişkisi

2.3.1. Kanser Hastalarında Enfeksiyon

Kanser hastaları enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı komplikasyonlar açısından genel popülasyona göre yüksek risk altındadırlar. Enfeksiyon, kanserli hastalarda uzun süreli hastanede kalış ve organ disfonksiyonunun önemli bir nedenidir. Enfeksiyonlar, çeşitli neoplazmaları olan hastalarda yaygın bir ölüm ve hatta daha yaygın morbidite nedenidir [57]. Yüksek enfeksiyon riskinden birden fazla faktör sorumludur. Kompleks kanser tedavilerine ek olarak, deri ve mukoza gibi doğal bariyerlerin bozulması, nötropeni, hücrel ve hümorale immün disfonksiyon, splenektomi, kalıcı vasküler kateterlerin varlığı ve lokal tümör etkileri de enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunur. Bu popülasyonda, düşük virülans potansiyeline sahip organizmalar dahi önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir [58]. Nötropenik olan kanser hastalarında, enfeksiyonların büyük kısmı hastanın kendi florasındaki mikroorganizmalar ile meydana gelirken; toplum, hastane, gıda ve hava gibi eksojen kaynaklı patojenler de enfeksiyon kaynağı olabilir [59]. Bakteriler en sık enfeksiyon kaynağı iken, mantar ve virüsler de diğer fırsatçı enfeksiyon nedenleridir. Sepsisin kaynağı genellikle primer tümörün anatomik bölgesi ile ilgilidir. Örneğin akciğer kanserli hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına, prostat kanserli hastalarda ise genitoüriner enfeksiyonlara daha sık rastlanır [60].

2.3.2. Kanser Hastalarında İmmüsupresyon Mekanizmaları

Kanser hastalarında görülen immüsupresyon birçok nedene bağlı olarak gelişir. Bu nedenler konakçı ilişkili faktörler ve tedavi ilişkili faktörler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.6)[61].

Doğal bağışıklık sistemi yapısal olarak mevcuttur, antijene özgü değildir ve hızla mobilize olabilir; böylece mikroorganizmalar için ilk savunma hattını sağlar. Bu bağışıklık sistemi, anatomik bariyerlerden, inflamatuvar yanıtı yardımcı olan hümorale faktörlerden ve fagositozu kolaylaştıran hücrel bileşenlerden (nötrofiller, monositler, dendritik hücreler ve doku makrofajları) oluşur [61]. Kanser hastalarında, anatomik bariyerler malign invazyon, mekanik obstrüksiyon, radyasyon ve sitotoksik kemoterapi gibi tedaviler ile bozulabilir. Kompleman ve koagülasyon sistemi,

laktoferrin, transferrin, lizozom, interlökin-1 ve interferonlar gibi doğal bağışıklığın hümmoral birleşenindeki defektler de enfeksiyona yatkınlık yaratır. Komplemanın viral enfeksiyonlara karşı savunmadaki rolü önemlidir. Herpesviridae ve Coronaviridae gibi patojenik virüslerin kompleman aktivasyonundan kaçmak için stratejileri mevcuttur. Doğal bağışıklığın hücrenel kısmında nötrofiller, fagositlerin en büyük oranını temsil eder ve enfeksiyon bölgesine ulaşan birincil hücredir. Melfalan, busulfan, metotreksat, karboplatin, sisplatin, paklitaksel, doksorubisin, siklofosamid ve etoposid gibi kemoterapötik ajanlar, doğrudan kemik iliği baskılanması yaparak nötropeniye yol açar. Radyasyon tedavisi, glukokortikoidler ve hiperglisemi, nötrofil fonksiyonunu bozabilir ve nötrofil iyileşmesini geciktirebilir. [62, 63]

Kazanılmış bağışıklık sistemi daha özelleşmiş ve hedeflenmiş bir bileşeni temsil eder ve iki ayrı mekanizmaya bölünebilir:1) hümmoral (B lenfositler, immünoglobulinler ve kompleman sistemi); ve 2) hücre aracılı (T lenfositleri ve antijen sunan hücreler). B hücreleri, bakteriyel, viral ve belirli mantar patojenler gibi hücre dışı yabancı antijenlere bağlanan immünoglobulinler üretir. Kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom, Waldenstrom makroglobulinemi gibi hematolojik maligniteleri ve allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu alıcısı olmak üzere B hücre kusurları olan hastalar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae tip b ve Neisseria meningitidis gibi kapsüllü organizmalarla enfeksiyonlara karşı hassastır. Hücrenel bağışıklığa aracılık eden T hücresi reseptörleri, immünoglobulinlerin aksine, T hücrelerinin yüzeyinde görüntülenir ve majör histokompatibilite komplekslerinin tanınmasıyla virüsler, bakteriler, mantarlar ve mikobakteriler dahil hücre içi patojenlerin yok edilmesini sağlar. Hücrenel bağışıklık defektleri ile ilişkili hücre içi patojenler arasında; Listeria monocytogenes, Salmonella spp. gibi bakteriler, mikobakteriler; Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii gibi mantarlar; varicella zoster virüsü, sitomegalovirüs, Epstein–Barr virüsü, herpes simpleks virüsü ve adenovirüs gibi virüsler sıralanabilir.[61, 64]

Kemoterapötik ajanlar, çeşitli şekillerde enfeksiyona yatkınlık sağlar. Bu ajanların çoğu vücudun anatomik bariyerlerine zarar verir. Gastrointestinal sistemde erozyon yaparak endojen mikroorganizmaların invazyonuna sebep olurlar. Bleomisin ve metotreksat gibi diğer ajanlar, cilt lezyonlarından stafilokok ve diğer cilt florası ile bakteriyemiye yatkınlık oluştururlar. Alemtuzumab, rituksimab ve trastuzumab gibi

monoklonal antikorlar miyelosupresyona ve alemtuzumab derin ve kalıcı lenfopeni yaparak viral ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık yaratır.[61]

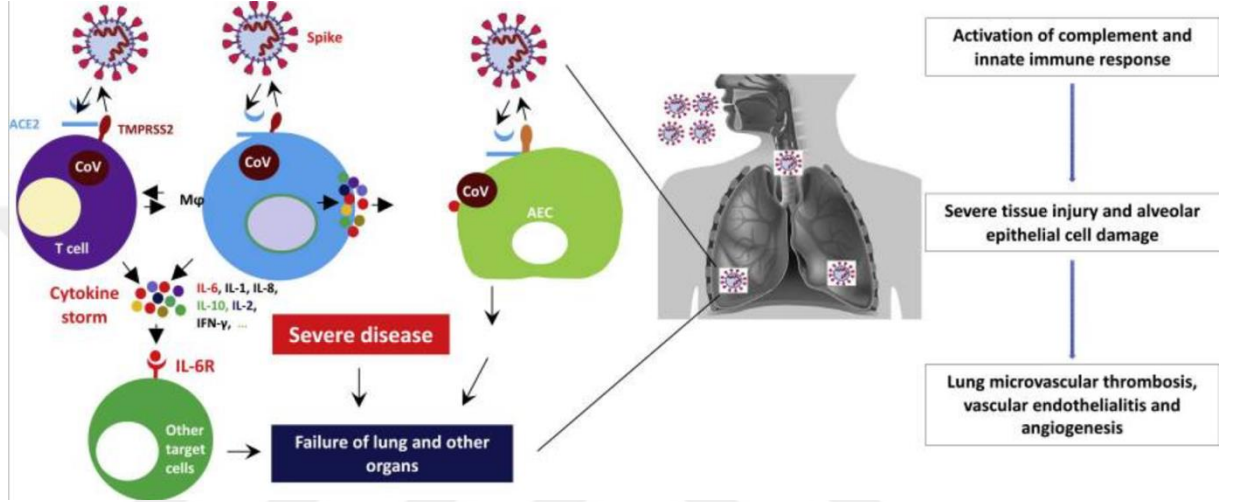
Tablo 2.6: Kanser hastalarında enfeksiyona zemin hazırlayan faktörler

Konakçı İlişkili	Tedavi İlişkili
Anatomik bariyerlerin bozulması	Ameliyat
Hümorale immun sistem yetersizlikleri	Radyoterapi
Hücresele immun sistem yetersizlikleri	İmmünsüpresan tedavi
Organ disfonksiyonları	• Kemoterapi
Tekrarlayan enfeksiyonlar	• Biyolojik ajanlar
Beslenme bozuklukları	Antimikrobiyal Kullanımı
Psikolojik stres	Tanısal ve invaziv işlemler
	• Santral venöz kateter
	• Üriner kateter
	• Trakeostomi
	Kan transfüzyonu

2.3.3 Covid-19 ve İmmunsupresyon

Diğer yaygın viral ajanların (Adenovirüs, Rinovirüs, Norovirüs, İnfluenza, Respiratuar Sinsityal Virüs) aksine, Covid-19'un bağışıklığı baskılanmış kişilerde daha ciddi bir hastalığa sebep olabileceği net değildir. Coronavirüs ailesi enfeksiyonuna sekonder gelişen doku hasarında, konakçının doğal bağışıklık tepkisinin ana faktör olduğu gösterilmiştir. Doğrudan viral patojeniteye ek olarak, konakçının inflamatuvar yanıtı, Covid-19'un neden olduğu akciğer hasarında çok önemli bir rol oynar. Bazı bireylerde, kemotaktik faktörlerin üretimi yoluyla abartılı bir bağışıklık tepkisinin tetiklenmesi, kontrolsüz inflamasyona ve bahsedilen doku hasarına yol açar.[65] Tip I ve III interferonlar, epitel hücrelerinde hücre içi antiviral savunma ve bağışıklık hücrelerinin salınması ile ilk Covid-19 yayılımını sınırlamak için ana antiviral moleküllerdir. Ayrıca hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinin önemli antiviral etkileri mevcuttur. Şiddetli Covid-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, dolaşımdaki yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinler tespit edilmiştir. Yüksek seviyelerde IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-

21, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A ve TNF gibi sitokinlerin tespit edildiği bu duruma ‘sitokin fırtınası’ denilir. (Şekil 2.4) SARS-CoV-2 ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin hiper üretimi yoluyla bağışıklık tepkisini düzenleyerek lenfositler, özellikle T lenfositler üzerinde de etki eder. Hatta lenfopeni, COVID-19 hastalarının en yaygın bulgularından biridir [66].



Şekil 2.4: SARS-COV2'nin hücre içine girişi, Doğal bağışıklık ve Kompleman kaskadının aktivasyonu ile gelişen doku hasarı [67].

2.3.4 Covid-19'un Kanser Hastalarındaki Epidemiyolojisi

Kanser hastaları, genel immüsupresif durumları nedeniyle, pandeminin başlarında Covid-19 açısından yüksek enfeksiyon riski altında değerlendirilmiştir. Ancak hem insanlarda Covid-19'un kendine özgü patogenezi hem de yeni onkolojik tedavilerin farklı etki mekanizmaları nedeniyle bu bağlantı Covid-19 enfeksiyonu için net değildir ve farklı görüşlerde birçok çalışma bulunmaktadır [6, 68]. Önceki SARS-CoV ve MERS-CoV pandemilerinin mortalite ve morbidite raporları incelendiğinde; kemoterapi, solid organ transplantasyonu veya diğer immüsupresif tedavi gören hastalarda artan bir ölüm oranı gösterilmemiştir [69]. 2020 yılında Çin'de yapılan çalışmalarda PCR testi pozitif olan Covid-19 hastalarında kanser insidansı %1 olarak bulunmuştur. Akciğer kanseri bu hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Çalışmalardan elde edilen veriler ileri yaş, hastaneye yatış ve tekrarlayan hastane

ziyaretlerinin kanser teşhisinden daha ağır basan kritik risk faktörleri olabileceğini düşündürmekteydi [4, 70]. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kanser türü, evresi ve uygulanan tedavi de Covid-19 riskini değiştirmektedir. Kanser hastalarında COVID-19, diğer viral enfeksiyonlar için beklendiği gibi belirgin değildir, daha ziyade genel popülasyon için olduğu kadar bulaşıcıdır [6].

Hızla yayılan COVID-19 salgını, tıbbi bakım da dahil olmak üzere günlük yaşamın tüm alanlarını etkiledi. Özellikle pandeminin başlarında kanser ve kanser şüphesi olan hastalara gerekli tanı, tedavinin planlanması ve salgından korunma anlamında ikilemler yaşanmıştır. Ülkeler Covid-19 viral yükleri ve sağlık hizmet kapasitelerine göre kanser tarama, tanı, cerrahi prosedürler ve tedavi için protokoller yayınlamışlardır. Mamografi, ultrason, MRI ve endoskopi gibi tanısal yaklaşımlara ek olarak acil cerrahi girişimler dışında birçok cerrahi girişim ertelenmiştir. Yaşlı hastalarda intravenöz kemoterapiler ertelenerek, oral tedavilere geçilmesi önerilmiştir [71, 72].

Türkiye’de de Avrupa ve Amerika’daki derneklerin yayınladığı kılavuzlara benzer protokoller izlendi [73]. Pandemi sırasında kanser taramasındaki bu ertelenmeler, tanılarının gecikmesine, acilde tanı konan hasta oranının daha yüksek olmasına, daha yüksek tümör yüküyle ileri evre kanserlerin daha fazla tanı alınmasına ve yeni tanı maligniteleri olan hastalarda etkili tedavide gecikmelere neden oldu. Ayrıca hastaların Covid-19 ile ilgili kaygıları da tedavi süreçlerinde önemli rol oynadı. Bazı hastalara risk nedeniyle hastanelere gitmemeleri tavsiye edilirken, bazı hastalar ise enfeksiyon korkusu nedeniyle evden çıkmama kararı aldı. Gözlemsel veriler, pandemi öncesi seviyelere kıyasla COVID-19 pandemisi sırasında kansere özgü mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermektedir [74].

2.3.5 Kanser Hastalarında Covid-19 Aşılama ve Tedavisi

Kanser hastalarına uygulanan Covid-19 tedavisi genel popülasyonun tedavisine benzemektedir. Bununla birlikte, kanser ciddi Covid-19 hastalığı açısından risk faktörü olarak kabul edildiğinden tedavi seçenekleri değişebilir. Ayaktan tedavi gören ve Covid-19 ile enfekte asemptomatik hastalara spesifik tedavi önerilmez iken kanser hastaları için mevcut tedavi seçenekleri arasında antiviral ajanlar vardır. Hastanede yatan hastalar için tedavi yaklaşımı genel popülasyona benzerdir. Hem

Covid-19 hem de kanser, pıhtılaşmaya yatkınlık oluştursa da mevcut kanıtlar, Covid-19 gelişen kanser hastalarının, kanser olmayanlara göre Covid-19 nedeniyle pıhtılaşma açısından daha yüksek risk altında olmadığını göstermektedir [75].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemek için aktif veya önceden kanseri olan tüm bireylerin Covid-19 aşısı konusunda güncel olması önerilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı da sağlık çalışanları, >65 yaş üzeri ve kronik hastalığı olanlara öncelik tanıyan bir aşılama programı uyguladılar. Bağışıklığı baskılanmış hastalar Covid aşılara karşı zayıflatılmış immünojeniteye sahip olabilir, ancak bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda aşılama hala önerilir. Mevcut veriler, Covid-19 aşısının kanserli hastalarda güvenli olduğunu ve SARS CoV-2 enfeksiyonu riskini azalttığını göstermektedir.[76] Bununla birlikte bazı çalışmalar özellikle hematolojik maligniteleri olan ve anti-CD20 antikor tedavisi gören hastalarda, kanseri olmayanlara göre aşı etkinliğinin azaldığını göstermektedir.[77] Birincil Covid-19 aşısı serisini tamamlamış olan ≥ 12 yaşındaki kanser hastaları dahil tüm bireyler için, CDC son aşı dozundan iki ay sonra en az iki değerlikli mRNA aşılardan biriyle bir rapel doz önermektedir (Tablo 2.7) [78]. İmmüno-supresif tedavi alan hastalar için, tedaviden kaynaklanan immüno-supresyonun en aza indiği tedavi döngüleri arasında aşının uygulanması önerilmektedir.

Tablo 2.7: İmmüno-suprese hastalar için önerilen Covid-19 aşısı programı [78]

BNT162b2 (BioNTech mRNA)	<u>1.DOZ</u>	<u>2.DOZ</u>	<u>Birincil seri ekstra doz</u>	<u>RAPEL</u>
	BNT162b2	BNT162b2*	BNT162b2*	BNT162b2*
		→ 3 Hafta	→ 4 Hafta	→ 2 Ay

*Aynı aşı çeşidi tercih edilmeli. Eğer aynı aşı kullanılamıyorsa son aşıdan 4 hafta sonra uygulanmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden gerekli izin ve onaylar alınarak pandemi döneminde (01 Nisan 2020- 31 Ekim 2021) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümü kemoterapi ünitesine tedavi almak için başvuru yapan hastaların hastane bilgi işlem sistemi kayıtlarından protokol numaralarına ve demografik verilerine ulaşılmıştır.

Retrospektif olarak bilgi işlem sistemi üzerinden protokol numaraları ile taranarak hastaların kanser türleri, kanser evreleri (metastatik, metastatik olmayan), Covid-19 aşı bilgileri, Covid-19 öyküsü olup olmaması, öyküsü var ise semptom durumu (asemptomatik, semptomatik, yoğun bakım yatışı, ex), Covid-19 öyküsü var ise Covid-19 tanısına en yakın olan onkolojik tedavi alma tarihi ve hangi tedavi protokolünü aldığı verileri elde edilmiştir.

Sistemde bilgileri eksik olan hastalara, hastane sisteminde kayıtlı bulunan iletişim bilgilerinden ulaşılarak bilgileri toplanmıştır.

3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışmaya 01 Nisan 2020- 31 Ekim 2021 tarihleri arasında 18 yaş ve üzeri, cinsiyet, kanser türü ve evre ayrımı yapılmaksızın patolojik olarak kanser tanısı alan ve aktif olarak parenteral kemoterapi, immunoterapi tedavileri alan hastalar dahil edilmiştir.

Taranılan dönemde aktif kemoterapi, immunoterapi almayan sadece takibi sürdürülen, destek tedavisi verilen veya oral tedavi ile takip edilen hastalar dahil edilmemiştir.

01 Nisan 2020- 31 Ekim 2021 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji bölümünden takibi süren ve tedavi almak üzere kemoterapi ünitesi gününbirlik servisine kayıdı yapılan 1700 hasta taranarak başlanmıştır. Taranılan 1700 hastanın 331'i bu dönemde aktif parenteral kemoterapi veya immunoterapi almadığı için dahil edilmemiştir. Toplamda 1369 aktif tedavi alan kanser hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya

dahil edilen hastalarda kanser türü ayrımı yapılmadı ve kanser türleri gruplandırılırken patolojik tanıları esas alındı. Sayıca az olan kanser türleri 'diğer' başlığı altında toplandı.

Patolojik olarak kanser tanısı alan hastaların kanser türü ve American Joint Committee on Cancer önerilerine göre yapılan tümörün özelliklerinin değerlendirildiği 'TNM' evreleme sistemine göre M0 (uzak metastaz yok) veya M1(uzak metastaz var) olarak evre verileri kaydedildi.

Taranılan dönemde Covid-19 dışı sebepler ile ex olan 416 hasta ve sistemde bilgileri eksik olan 29 hastanın sadece demografik, kanser türü, evre ve aldığı tedavi verilerine ulaşılabildiği. Bahsedilen hastaların Covid-19 aşısı ve Covid-19 RT-PCR verilerine ulaşılamıştır. Bu nedenle Covid-19 durum ve Covid-19 aşısı bilgileri 924 hastada incelenmiştir.

Boğaz sürüntüsünden bakılan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan hastalar Covid-19 pozitif olarak kabul edildi. Covid-19 tanısı almış ise semptom durumu asemptomatik, semptomatik, yoğun bakım yatışı ve Covid-19 nedeni ile ex olmuş olarak sınıflandırıldı. Covid-19 geçirme tarihi ile son onkolojik tedavi arasındaki süre son 1 ay içerisinde tedavi almış, son 1-3 ay içerisinde tedavi almış ve son 3 ay içerisinde tedavi almamış olarak sınıflandırıldı.

3.2 Etik Kurul Onayı ve Bütçe Desteği

Çalışmamız Bezmialem Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı / Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi'nden 06.09.2022 tarihinde Etik Kurul Karar No:2022/279 onaylı olup retrospektif çalışma olması nedeniyle ek bütçe talebinde bulunulmamıştır.

3.3 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tablolarda sürekli değişkenler Ort±SS olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (N) ve yüzde (%) halinde sunulmuştur. Çalışmanın sürekli verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, hem örneklem sayısının 200'ün üzerinde (Tabachnick ve Fidell, 2001) olmasından dolayı hem de Skewness ve Kurtosis değerlerinin $\pm 3,29$ eşik değer aralığında olmasından

dolayı normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir (Mayers, 2013). Bundan sürekli değişkenler ile katılımcıların klinik verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere 2 gruplu değişkenler için parametrik testlerden Independent Samples T testi ve 3 ve üzeri gruba sahip değişkenler için One-Way ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark çıkması durumunda, anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla post-hoc testlerinden sidak testi tercih edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için chi square test kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Tablo 4.1. Hastalar ile İlgili Sosyodemografik Veriler (n=1369)

Demografik değişkenler		N veya Median (Min-Max)	% veya Ort. ±SD
Tam Yaşı		60,00 (18,00-89,00)	59,24±11,92
Cinsiyet	Erkek	675	49,3
	Kadın	694	50,7
Tanı	Akciğer Kanseri	278	20,3
	Baş Yüz Boyun Kanserleri	17	1,2
	Beyin Tümörü	28	2,0
	Endometriyum Kanseri	19	1,4
	Hepatoselüler Karsinom	9	,7
	Kemik Kanseri	18	1,3
	Kolanjiyokarsinom	17	1,2
	Kolorektal Kanser	212	15,5
	Larinks Kanseri	22	1,6
	Malign Melanom	13	,9
	Meme Kanseri	307	22,4
	Mesane Kanseri	26	1,9
	Mide Kanseri	115	8,4
	Nazofarinks Kanseri	23	1,7
	Over Kanseri	79	5,8
	Özafagus Kanseri	17	1,2
	Pankreas Kanseri	53	3,9
	Prostat Kanseri	42	3,1
	Renal Hücreli Kanser	12	,9
	Sarkom	11	,8
	Serviks Kanseri	14	1,0
	Testis Kanseri	21	1,5
	Diğer	16	1,2
Evre	Metastaz Yok	478	34,9
	Metastaz Var	891	65,1
Tedavi	İmmünoterapi	57	4,2
	Kemoterapi	1011	73,8
	Kemoterapi+İmmünoterapi	301	22,0
Aşı Doz 1 (n=924)	Aşı olmamış	185	20,0
	Sinovac	493	53,4
	Biontech	246	26,6
Aşı Doz 2 (n=924)	Aşı olmamış	205	22,2
	Sinovac	480	51,9
	Biontech	239	25,9
Aşı Doz 3 (n=924)	Aşı olmamış	537	58,1
	Sinovac	126	13,6

	Biontech	261	28,3
Aşı Doz 4 (n=924)	Aşı olmamış	802	86,9
	Sinovac	25	2,7
	Biontech	97	10,4
Covid-19 (n=924)	Yok	607	65,8
	Var	317	34,2
Covid-19 Durum (n=317)	Aseptomatik	17	5,4
	Semptomatik	254	80,1
	Yoğun bakım	13	4,1
	Ex	33	10,4
Covid-19 Tarihi ile Covid-19 Öncesi Son Onkolojik Tedavi Tarihi (n=317)	Son 1 Ay İçinde Tedavi Almış	117	36,9
	Son 1-3 Ay İçinde Tedavi Almış	43	13,6
	Son Tedavi Üzerinden 3 Ay Geçmiş	157	49,5

n=Sayı, %=frekans, Medyan=Ortanca, Min=Minimum, Max=Maximum, Ort=Ortalama, SS=Standart sapma

Tablo 4.1’de Hastalara ait sosyodemografik değişkenlerin dağılımı verilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre hastaların yaş ortalaması 59,24±11,24 idi. Hastaların %50,7’sinin erkek olduğu, %22,4 oranında en çok meme kanseri tanısı aldıkları, %65,1’inde metastaz olduğu, %95’inin kemoterapi %5’inin immunoterapi tedavisi gördüğü belirlenmiştir.

Hastaların yaptırdıkları aşilar incelendiğinde, 1.doz aşı yaptıranların %53,4 oranında sinovac yaptırdığı, 2.doz aşı yaptıranların %51,9 oranında sinovac yaptırdığı, 3.doz aşı yaptıranların %28,3 oranında biontech yaptırdığı ve 4.doz aşı yaptıranların %10,4 oranında biontech yaptırdığı saptanmıştır.

Hastaların %34,2’si Covid-19 geçirmiştir. Covid-19 semptom durumları incelendiğinde, %80,1’inin semptomatik geçirdiği, %49,5’inin Covid-19 geçirdiği tarihe en yakın onkolojik tedavi tarihinin üzerinden 3 ay geçmiş olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Covid-19 Olan katılımcıların oldukları aşı dozlarına göre frekans dağılımı

Doz Sayısı	Aşı Olmamış N(%)	Sinovac N (%)	Biontech N (%)
1.Doz aşı	109 (34,1)	126 (39,8)	82 (25,9)
2.Doz aşı	124 (39,1)	113 (35,6)	80 (25,2)
3.Doz aşı	212 (66,9)	33 (10,4)	72 (22,7)
4.Doz aşı	285 (89,9)	8 (2,5)	24 (7,6)

N=Sayı, %=Frekans

Tablo 4.2’de Covid-19 olan katılımcıların oldukları aşı dozlarının karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonucu verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre Covid-19 olan hastalarda 1.doz aşı

yaptırınların %39,8 oranında Sinovac, 2.Doz aşı yaptırınların %35,6 oranında Sinovac, 3. Doz aşı yaptırınların %22,7 oranında Biontech ve 4.Doz aşı yaptırınların %7,6 oranında Biontech yaptırdıkları belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Covid-19 Olan katılımcıların Aldıkları tedavi çeşitlerine göre frekans dağılımı

	N(%)
İmmünoterapi	11 (3,5)
Kemoterapi	219 (69,1)
Kemoterapi+İmmünoterapi	87 (27,4)

N=Sayı, %=Frekans

Tablo 4.3'te Covid-19 olan katılımcıların aldıkları tedavi çeşitlerine göre frekans dağılımı verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre Covid-19 olan hastaların %3,5'inin immünoterapi, %69,1'inin kemoterapi ve %27,42'nin kemoterapi ve immünoterapi tedavisi gördükleri saptanmıştır.

Tablo 4.4. Covid-19 Olan katılımcıların çeşitli değişkenler açısından Covid-19 duruma göre sıklığı

Değişkenler	Grup	Covid-19 Durum					Toplam N (%)
		Asemptomatik (%)	Semptomatik N (%)	Yoğun bakım N (%)	Ex N (%)		
Covid-19	Pozitif	17 (5,4)	254 (80,1)	13 (4,1)	33 (10,4)	317 (100)	
1.Doz aşı	Aşı olmamış	3 (2,8)	75 (68,8)	5 (4,6)	26 (23,9)	109 (100)	
	Sinovac	5 (4)	110 (87,3)	5 (4)	6 (4,8)	126 (100)	
	Biontech	9 (11)	69 (84,1)	3 (3,7)	1 (1,2)	82 (100)	
2.Doz aşı	Aşı olmamış	4 (3,2)	89 (71,8)	5 (4)	26 (21)	124 (100)	
	Sinovac	5 (4,4)	99 (87,6)	3 (2,7)	6 (5,3)	113 (100)	
	Biontech	8 (10)	66 (82,5)	5 (6,3)	1 (1,3)	80 (100)	
3.Doz aşı	Aşı olmamış	10 (4,7)	163 (76,9)	8 (3,8)	31 (14,6)	212 (100)	
	Sinovac	3 (9,1)	26 (78,8)	2 (6,1)	2 (6,1)	33 (100)	
	Biontech	4 (5,6)	65 (90,3)	3 (4,2)	0 (0,0)	72 (100)	
4.Doz aşı	Aşı olmamış	14 (4,9)	227 (79,6)	11 (3,9)	33 (11,6)	285 (100)	
	Sinovac	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)	0 (0)	8 (100)	
	Biontech	2 (8,3)	21 (87,5)	1 (4,2)	0 (0)	24 (100)	
Tedavi	İmmünoterapi	2 (18,2)	5 (45,5)	0 (0)	4 (36,4)	11 (100)	
	Kemoterapi	12 (5,5)	174 (79,5)	11 (5)	22 (10)	219 (100)	
	İmmünoterapi+Kemoterapi	3 (3,4)	75 (86,2)	2 (2,3)	7 (8)	87 (100)	
Covid-19 Tarihi ile Covid-19 Öncesi Son Onkolojik Tedavi Tarihi (n=317)	Son 1 ay içinde Tedavi almış	5 (4,3)	94 (80,3)	7 (6)	11 (9,4)	117 (100)	
	Son 1-3 ay içinde Tedavi almış	4 (9,3)	29 (67,4)	2 (4,7)	8 (18,6)	43 (100)	
	Son Tedavi üzerinden 3 ay geçmiş	8 (5,1)	131 (83,4)	4 (2,5)	14 (8,9)	157 (100)	

N=Sayı, %=Frekans

Tablo 4.4'te Covid-19 olan katılımcıların çeşitli değişkenler açısından Covid-19 durumlarına göre sıklık dağılımları verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre Covid-19 pozitif olan hastaların %80,1'inin covid durumlarının semptomatik, %4,1'inin yoğun bakım yatışı takipli, %10,4'ünün ise ex olduğu belirlenmiştir.

Covid-19 aşısı olmayan hastaların %68,8'i hastalığı semptomatik olarak geçirir iken %23,9'u ex olmuştur. 1.doz aşı çeşidini Sinovac tercih edenlerin %4,8'i, Biontech tercih edenlerin %1,2'si ex olmuştur. 2.doz Covid-19 aşısını Sinovac tercih edenlerin %5,3'ü, Biontech tercih edenlerin %1,3'ü ex olmuştur.

Sadece kemoterapi tedavisi alan Covid-19 pozitif hastaların %79,9'u hastalığı semptomatik geçirirken, %5'inin yoğun bakım takip ihtiyacı olmuş, %10'unu ise Covid-19'a bağlı ex olmuştur. Sadece immunoterapi tedavisi alan hastalardan 11'i Covid-19 ile enfekte olmuş olup bu hastaların 5'i (%45,5) semptomatik olarak hastalığı geçirir iken 4'ü (%36,4) ex olmuştur. Kemoterapi ve immunoterapiyi birlikte alan 87 hastanın 75'i (%86) semptomatik geçirir iken 7'si (%8) ex olmuştur.

Covid-19 pozitif PCR tarihine en yakın onkolojik tedaviyi son 1 ay içinde alan hastaların %80'i Covid-19'u semptomatik geçirir iken, %6'sının yoğun bakım ihtiyacı olmuş, %9,4'ü ise ex olmuştur. Covid-19 PCR pozitif tarihine en yakın onkolojik tedaviyi son 1-3 ay içinde alan hastaların %67'si Covid-19'u semptomatik geçirir iken, %4,7'sinin yoğun bakım ihtiyacı olmuş, %18,6'sı ise ex olmuştur. Son onkolojik tedavi tarihinin üzerinde 3 aydan uzun süre geçtikten sonra Covid-19 pozitif olan hastaların %83,4'ü hastalığı semptomatik geçiri iken, %2,5'inin yoğun bakım ihtiyacı olmuş, %8,9'u ise ex olmuştur.

Tablo 4.5. Covid-19 Olan katılımcıların aldıkları tanılar açısından Covid-19 duruma göre sıklığı

Değişkenler	Covid-19 Durum				
	Asemptomatik (%)	Semptomatik N (%)	Yoğun bakım N (%)	Ex N (%)	Toplam N (%)
Akciğer Kanseri	0 (0,0)	40 (72,7)	3 (5,5)	12 (21,8)	55 (100,0)
Baş Yüz Boyun Kanseri	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
Beyin Tümörü	2 (22,2)	4 (44,4)	0 (0,0)	3 (33,3)	9 (100)
Endometriyum Kanseri	1 (14,3)	6 (85,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100)
Hepatoselüler Karsinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kemik Kanseri	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolanjiyokarsinom	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100,0)
Kolorektal Kanseri	2 (3,8)	44 (83,0)	2 (3,8)	5 (9,4)	53 (100,0)
Larinks Kanseri	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Malign Melanom	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	4 (100,0)
Meme Kanseri	6 (7,3)	71 (86,6)	4 (4,9)	1 (1,2)	82 (100,0)
Mesane Kanseri	0 (0,0)	6 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (100,0)
Mide Kanseri	2 (13,3)	8 (53,3)	2 (13,3)	3 (20,0)	15 (100,0)
Nazofarinks Kanseri	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (100,0)
Over Kanseri	2 (9,1)	18 (81,8)	0 (0,0)	2 (9,1)	22 (100,0)
Özafagus Kanseri	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Pankreas Kanseri	0 (0,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	8 (100,0)
Prostat Kanseri	0 (0,0)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	9 (100,0)
Renal Hücreli Kanseri	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Sarkom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Serviks Kanseri	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (100,0)
Testis Kanseri	1 (9,1)	10 (90,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (100,0)
Diğer	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

N=Sayı, %=Frekans

Tablo 4.5'te Covid-19 olan hastaların aldıkları tanılar açısından Covid-19 durumlarına ilişkin sıklıkları verilmiştir. Covid-19 pozitif hastalardan meme kanseri tanısı olanların %86,6'sı, akciğer kanseri olanların %72,7'si ve kolorektal kanseri olanların %83'ü hastalığı semptomatik olarak geçirmişlerdir. Covid-19 pozitif meme kanseri tanılı hastaların %1,2'si, akciğer kanseri tanılı hastaların %21,8'i, kolorektal kanser tanılı hastaların %9,4'ü Covid-19'a bağlı ex olmuştur.

Tablo 4.6. Hastaların Yaşlarının Covid-19 Olma Açısından Karşılaştırılması

	Covid-19	N	Ort±SS	p
Yaş	Yok	607	58,80±11,55	0.063
	Var	317	57,29±12,11	

Independent Samples T test, p<0.05

Tablo 4.6’da hastaların yaşlarının Covid-19 olma durumu açısından karşılaştırmaları verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda hastaların yaşları ve Covid-19 olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.7. Covid-19 Olan Hastaların Yaşlarının Covid Durum Açısından Karşılaştırılması

	Covid-19	N	Ort±SS	F	p	Post-Hoc
Yaş	1)Aseptomatik	17	52,29±15,84	2,986	0.031	-
	2)Semptomatik	254	56,86±12,02			
	3)Yoğun bakım	13	61,00±10,57			
	4)Ex	33	61,70±10,00			

One Way ANOVA, Post-Hoc=Sidak, p<0.05

Tablo 4.7’de covid-19 Olan katılımcıların yaşlarının covid durum açısından karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları verilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre yaş ile covid durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (F=2,986 p=0.031). Covid durumu ex olan katılımcıların diğer gruplara kıyasla yaşları daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.8. Sosyodemografik ve Klinik tanuların Covid-19 Olma Durumu ile Karşılaştırılması

Değişkenler	Covid-19		P
	Yok (n=607)	Var (n=317)	
Cinsiyet			
Erkek	281 (65,7)	147 (34,3)	0.982
Kadın	326 (65,7)	170 (34,3)	
Evre			
Metastaz Yok	272 (65,7)	142 (34,3)	0.996
Metastaz Var	335 (65,7)	175 (34,3)	
Tedavi			
İmmünoterapi	24 (68,6)	11 (31,4)	0.107
Kemoterapi	454 (67,5)	219 (32,5)	
Kemoterapi+İmmünoterapi	129 (59,7)	87 (40,3)	
Tanı			
Akciğer Kanseri	97 (63,4)	56 (36,6)	0.171
Baş Yüz Boyun Kanserleri	7 (53,8)	6 (46,2)	
Beyin Tümörü	10 (52,6)	9 (47,4)	
Endometriyum Kanseri	10 (58,8)	7 (41,2)	
Hepatoselüler Karsinom	5 (100)	0 (0)	

Kemik Kanseri	8 (100)	0 (0)
Kolanjiyokarsinom	5 (55,6)	4 (44,4)
Kolorektal Kanser	99 (65,1)	53 (34,9)
Larinks Kanseri	13 (81,3)	3 (18,8)
Malign Melanom	2 (33,3)	4 (66,7)
Meme Kanseri	171 (67,3)	83 (32,7)
Mesane Kanseri	9 (60)	6 (40)
Mide Kanseri	51 (76,1)	16 (23,9)
Nazofarinks Kanseri	10 (55,6)	8 (44,4)
Over Kanseri	37 (62,7)	22 (37,3)
Özafagus Kanseri	8 (72,7)	3 (27,3)
Pankreas Kanseri	18 (69,2)	8 (30,8)
Prostat Kanseri	20 (69)	9 (31)
Renal Hücreli Kanser	3 (60)	2 (40)
Sarkom	5 (83,3)	1 (16,7)
Serviks Kanseri	3 (42,9)	4 (57,1)
Testis Kanseri	8 (42,1)	11 (57,9)
Diğer	8 (80,0)	2 (20,0)

Chi Square test, $p<0.05$

Tablo 4.8’de sosyodemografik ve klinik bulguların Covid-19 olma durumu ile karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre sosyodemografik ve klinik bulguların Covid-19 olma durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.9. Covid-19 Olan Hastaların Yaptırdığı Aşı Sayısının Covid Durum Açısından Karşılaştırılması

	Covid-19	N	Ort±SS	F	p	Post-Hoc
Aşı sayısı	1)Aseptomatik	17	2,17±1,33	10,354	<0.001	4<1,2,3
	2)Semptomatik	254	1,81±1,37			
	3)Yoğun bakım	13	1,76±1,58			
	4)Ex	33	0,97±0,16			

One Way ANOVA, Post-Hoc=Sidak, $p<0.05$

Tablo 4.9’da Covid-19 Olan katılımcıların yaptırdıkları aşı sayılarının Covid-19 durumu açısından karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları verilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre aşı sayısı ile covid durum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (F=10,354 $p<0.001$). Covid durumu asemptomatik olan katılımcıların aşı ortalaması diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan sidak Post-Hoc analizi sonucunda Ex olan katılımcılar ile asemptomatik ($p<0.001$), semptomatik ($p<0.001$) ve yoğun bakım ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

Tablo 4.10. Covid-19 Olan Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Bulguların Covid-19 Durumu ile Karşılaştırılması

Değişkenler	Covid-19 Durum				p
	Asemptomatik (n=17)	Semptomatik (n=254)	Yoğun bakım (n=13)	Ex (n=33)	
Cinsiyet					
Erkek	6 (4,1)	112 (76,2)	7 (4,8)	22 (15)	0.068 ^a
Kadın	11 (6,5)	142 (83,5)	6 (3,5)	11 (6,5)	
Evre					
Metastaz Yok	9 (6,3)	126 (88,7)	2 (1,4)	5 (3,5)	<0.001 ^a
Metastaz Var	8 (4,6)	128 (73,1)	11 (6,3)	28 (16)	
Tedavi					
İmmünoterapi	2 (18,2)	5 (45,5)	0 (0,0)	4 (36,4)	0.037 ^b
Kemoterapi	12 (5,5)	174 (79,5)	11 (5,0)	22 (10,0)	
Kemoterapi+İmmünoterapi	3 (3,4)	75 (86,2)	2 (2,3)	7 (8,0)	
Tanı					
Akciğer Kanseri	0 (0,0)	41 (73,2)	3 (5,4)	12 (21,4)	0.001 ^b
Kolorektal Kanser	2 (3,8)	44 (83,0)	2 (3,8)	5 (9,4)	
Meme Kanseri	6 (7,2)	72 (86,7)	4 (4,8)	1 (1,2)	
Covid-19 Tarih ile Covid-19 Öncesi Onkolojik Tedavi Tarihi					
Son 1 Ay İçinde Tedavi Almış	5 (4,3)	94 (80,3)	7 (6)	11 (9,4)	0.221 ^b
Son 1-3 Ay İçinde Tedavi Almış	4 (9,3)	29 (67,4)	2 (4,7)	8 (18,6)	
Son Tedavi Üzerinden 3 Ay Geçmiş	8 (5,1)	131 (83,4)	4 (2,5)	14 (8,9)	

a=pearson chi square, b= Fisher's Exact Test, p<0.05

Tablo 4.10'da Covid-19 olan hastaların sosyodemografik ve klinik bulguların Covid-19 durum ile karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları verilmiştir. Bu analiz sonucuna göre Covid-19 olan hastaların Covid-19 durumları ile evre (p<0.001), tedavi (p=0.037) ve tanı (p=0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Covid-19, 2019 yılı sonlarında Çin'de başlayarak çok kısa bir sürede tüm dünyayı etkisine aldı ve pandemi olarak ilan edildi. Özellikle pandeminin başlarındaki yüksek mortalite oranları nedeni ile sağlık sistemi ve bilimsel çalışmalar odağını Covid-19'a yöneltti. Klinik yaklaşım, tedavi modaliteleri, aşı çalışmaları yürütülen çalışmaların ana odak noktalarını oluşturdu. Genel popülasyon için yapılan çalışmaların yanı sıra Covid-19 ve komorbid hastalıklar arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar da yapıldı. Bu komorbid hastalıkların başında dünyada giderek prevalansı artan kanser yer aldı. Sağlık hizmetlerinin pandemi ile savaşa yönelmesi, kanser taramalarının ve cerrahi prosedürlerin ertelenmesi, hastalardaki Covid-19 korkusu gibi birçok faktör kanser hastalarını etkiledi. Kanser hastalarında Covid-19 yönetimi, kanserin Covid-19 açısından risk durumu ve mortaliteye etkisi konusunda farklı sonuçları olan çalışmaların olması, net fikirbirliğinin olmaması bizi retrospektif olarak pandemi döneminde hastanemizde aktif onkoloji tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 sıklığı ve mortalitesini incelemeye motive etmiştir.

Aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 ilişkili mortalitenin yükselmediği ve yaş, kanser türü, evresi ve aşı durumunun da Covid-19 durumunda etkili olabileceği araştırmamızın hipotezlerini oluşturmaktaydı.

Sosyodemografik veriler incelendiğinde 1369 kanser hastasının %50,7'sini kadınların %49,3'ünü de erkeklerin oluşturduğu ve yaş ortalamasının 59,6 olduğu görülmüştür. GLOBOCAN Türkiye 2020 verilerinde de benzer oranların olması çalışmamızdaki hasta grubunun cinsiyet ve yaş açısından Türkiye ve Dünya'daki kanser hastası popülasyonu ile benzer dağılımda olduğunu göstermiştir [3].

Çalışmamızdaki en sık görülen kanser türlerini sırası ile %22,4 meme kanseri, %20,3 akciğer kanseri, %15,5 ile kolorektal kanserler oluşturmaktadır. GLOBOCAN verilerinde de benzer şekilde sırası ile %17,6 akciğer kanseri, %10,3 meme kanseri ve

%9,1 kolorektal kanseri oranlarının olması çalışmamızdaki grup ile Türkiye'deki kanser hastası popülasyonun benzerliğini göstermiştir [3].

Kanser progresyonunda metastaz, morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerindendir. Çalışmamızda bulunan 1369 hastanın 891'inde (%65) uzak metastaz mevcuttur. Korkmaz ve arkadaşlarının 273 solid tümörlü hasta yaptığı çalışmada da benzer şekilde uzak metastazı olan hasta oranı %57 olarak bulunmuştur [79]. Türkiye'de yapılan tek merkezli 300 kanser hastasını içeren başka bir çalışmada evre 4 kanser oranı %39'dur [80]. Çalışmamıza oral tedavi alan ya da önceden tedavi almış şuan tedavisiz takip edilen hastaların dahil edilmemesi sadece aktif tedavi alan hastaların dahil edilmesi metastaz oranının yüksekliğini açıklayabilir.

Çalışmada taradığımız dönemde Covid-19 dışı sebepler ile ex olan veya sistemde bilgileri eksik olan hastaların sadece demografik, kanser türü, evre ve aldığı tedavi verilerine ulaşılabilmiştir. Bahsedilen hastaların Covid-19 aşısı ve Covid-19 RT-PCR verilerine ulaşılabilmiştir. Bu nedenle Covid-19 durum ve Covid-19 aşısı bilgileri 924 hastada incelenmiştir.

Covid-19 pandemisine yön veren önemli faktörlerden biri SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılardır. Çalışmamızdaki 924 hastanın aşısı durumu incelendiğinde; 185'i hiç Covid aşısı olmamış, 20'si sadece tek doz aşısı olmuş, 332'si sadece iki doz aşısı olmuş, 265'i 3 doz aşısı olmuş, 122'si ise 4 ve 4'ten fazla aşısı olmuştur. Bu veriler ile 1.doz aşısı yapılma oranı %80, 2.doz aşısı yapılma oranı ise %78 olarak hesaplanmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformunda verilen bilgilere göre 18 yaş ve üstü nüfusta 1.doz aşısı yapılma oranı %93.3, 2.doz aşısı yapılma oranı %85.6'dır [81]. Çalışmamızdaki kanser hastalarının genel popülasyona göre aşısı oranları daha düşüktür. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı aşısı programına göre kanser hastaları gibi ek hastalığı olan hastalarda aşılama genel popülasyona göre erken başlamıştır. Aşılama programının erken döneminde hali hazırda daha az çalışmanın yapılmış olması ve yeterli bilgilendirmelerin olmaması ile birlikte gelişen aşılama güvenliği ve etkinliği ile ilgili endişeler ve kanser hastalarının yan etkilerden daha fazla korkması genel popülasyona göre düşük olan aşısı oranlarını açıklayabilir. Kanser hastalarının, özellikle aktif kanser tedavisi sırasında yan etki korkusu nedeniyle aşısı yaptırmaktan çekindiklerini gösteren çalışmalar da bu durumu desteklemektedir [82, 83]. Çalışmamızdaki hastalar aşısı çeşidi olarak 1.doz aşılama % 53 Sinovac, % 26

BioNTech, 2.doz aşılama da % 52 Sinovac, % 26 BioNTech, 3.doz aşılama da % 13 Sinovac, % 28 BioNTech ve 4.doz aşılama da % 3 Sinovac, % 10 BioNTech tercih etmişlerdir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın paylaştığı verilerde genel popülasyonun aşı çeşidi tercih oranları belirtilmemektedir. Uzun ve arkadaşlarının Türkiye'de çok merkezli 1401 hastada yaptığı aşı etkinlik çalışmasında da benzer şekilde 2 doz Sinovac aşısı yaptıran hasta sayısı 2 doz Biontech'e göre daha yüksek bulunmuştur[84]. Özellikle ilk ve ikinci doz aşılarında Sinovac aşısının tercih edilmesi, Sinovac aşısının diğer aşılarla göre ülkemizde daha erken uygulanmaya başlanması ve inaktif aşı olması nedeni ile yan etkisinden daha az kaygı duyulması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda verilerine ulaşılan 924 aktif onkolojik tedavi alan hastanın 317'sinin Covid-19 geçirdiği görülmüştür. Ayhan ve arkadaşlarının sistemik onkolojik tedavi alan kanser hastalarını taradığı benzer bir çalışmada Covid-19 geçirme oranı %7,3 bulunmuştur [85]. Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 11 Mart 2020 ve 11 Haziran 2020 arasını kapsarken bizim çalışmamız daha uzun bir dönemi (01 Nisan 2020 ve 31 Ekim 2021) kapsamaktadır. Pandeminin ilerleyen dönemlerinde virülsüsü daha yüksek yeni varyantların çıkması ve halkın maske gibi gerekli korunma kurallarına daha az uymaya başlaması ile Covid-19 geçiren kişi sayısı giderek artmıştır. Ayhan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma pandeminin başlangıç döneminde gerçekleştirilmiş iken bizim çalışmamızda taranılan sürenin daha uzun olması, çalışmamızdaki Covid-19 geçirme oranının daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Covid-19 geçiren 317 hastadan 17'si asemptomatik, 254'ü semptomatik, 13'ü yoğun bakım takipli, 33'ü ise ex olmuştur. %80 oranındaki hasta popülasyonunun semptomları olmuş ancak yoğun bakım yatış ihtiyacı olmamıştır, %10 oranında hasta ise Covid-19 nedeni ile ex olmuştur. Özellikle pandeminin ilk döneminde yapılan çalışmalarda kanser hastalarında Covid-19'a bağlı %20-40 gibi yüksek ex oranları bulunmuştur [68, 86]. Yapılan bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, hematolojik maligniteli hastaların da dahil edilmesi ve aşı çalışmalarının daha başlamamış olması yüksek mortalite oranını açıklayabilir. Hematolojik maligniteli hastaların solid tümörlü hastalara göre Covid-19 mortalitesinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların olması da bu düşüncemizi desteklemektedir [87]. 2022 yılının başında yayınlanan İngiltere kaynaklı 2515 aktif tedavi alan kanser hastanın dahil edildiği bir

çalışmada ex olan hasta oranı %38 bulunmuştur [88]. Bu çalışmadaki hasta sayısı diğer çalışmalara göre yüksek olmak ile birlikte çalışmaya sadece hastanede yatan hastalar dahil edilmiştir, ayaktan takip edilen Covid-19 hastalarının çalışma popülasyonunun dışında bırakılması ve hematolojik maligniteli hastaların da dahil edilmesi ex oranının çalışmamıza göre yüksek olmasını izah edebilir. 2020 yılı sonunda yayınlanan 117 aktif kanser hastası ile 468 kanser hastası olmayan iki grubun Covid-19 prognozunu ve mortalitesini karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmaması çalışmamızı destekler niteliktedir [6].

Pandeminin başlaması ile birlikte komorbid hastalığı olanlara ve ileri yaştaki kişilere genel popülasyona göre sokağa çıkma kısıtlaması dahil olmak üzere daha sıkı koruyucu önlemler uygulanmıştır. Çalışmamızdaki aktif tedavi alan ileri yaştaki kanser hastalarının, yaşları ile Covid-19 olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Nichetti ve arkadaşlarının İtalya’da 1081 aktif onkolojik tedavi alan kanser hastasında yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer olarak Covid-19 olan ve olmayan grubun yaş ortalamaları benzer bulunarak, yaş ve Covid-19 olma sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir [89]. İleri yaştaki hastaların genç popülasyona göre daha fazla koruyucu önlem alarak daha az Covid-19’a yakalanması ya da Covid-19 PCR testine ulaşmalarının daha zor olması, Covid-19 pozitif ve negatif grubun yaş ortalamalarının benzer olmasını açıklayabilir. Tablo 4.7’de görüleceği üzere yaş ile Covid-19 mortalitesini kıyasladığımızda ise asemptomatik hastaların yaş ortalaması 52.3, semptomatik hastaların 56.8, yoğun bakım yatışı olanların 61, ex olanların yaş ortalaması ise 61.7 bulunmuştur. Covid-19’a bağlı ex olan hastaların yaş ortalamasının diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkması, ileri yaştan Covid-19’a bağlı mortalitede önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Fillmore ve arkadaşlarının 22900 kanser hastasında yaptığı çalışmada da yaştan prevalans üzerine etkisi bulunmaz iken, ileri yaştan yüksek mortalite ile ilişkisi tespit edilmiştir [90]. Güncel benzer çalışmalarda bizim sonuçlarımızı destekler şekilde ileri yaştan kötü prognoz açısından risk faktörü olduğunu göstermiştir [87, 91].

Covid-19 yüksek risk faktörleri arasında birçok çalışmada erkek cinsiyet sayılmaktadır [2, 85]. Tablo 4.8’deki bulgularda görüldüğü gibi erkek ve kadınların Covid-19 geçirme oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayhan ve

arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkeklerin kadınlara göre Covid-19 geçirme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur[85]. Çalışmamızdaki Covid-19 geçirme oranı %34 iken Ayhan ve ark. yaptığı çalışmada bu oranın %7 olması; cinsiyet ve Covid-19 geçirme oranlarına da yansımış olabilir. Başka bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde cinsiyet ve Covid-19 sıklığı arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.[89] Cinsiyet ile prevalans ilişkisine benzer şekilde, cinsiyet ve Covid-19 durumu arasında da çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı. Literatürde erkek cinsiyetin yüksek mortalite oranlarını gösteren çalışmaların olması ile birlikte, cinsiyet ile mortalite arasında anlamlı farklılık olmayan çalışmalar da vardır [85, 91]. Ortak sonucun olmaması cinsiyete ek olarak yaş, sigara durumu, komorbid hastalıklar, kanser türü gibi birçok etkenin mortaliteyi etkilemesine bağlı olarak düşünülebilir.

Kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden olan metastaz durumunun Covid-19 ile ilişkisini incelediğimizde metastazı olan ve olmayan grup arasında Covid-19 prevalansları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Güncel çalışmalarda da aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 prevalansına yönelik yapılan güncel çalışmalarda da metastatik/metastatik olmayan hastalık ve Covid-19 prevalansı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [85, 89]. Metastaz durumu prevalansı etkilemez iken Tablo 4.10'da görüleceği üzere metastazı olan ve olmayan grup arasında Covid-19 durumu açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Metastazı olmayan grupta Covid-19'a bağlı ex oranı %3.5 iken, metastazı olan gruptaki oran %16 olarak tespit edilmiştir. Pandeminin başlarında daha az hasta sayısı ile yapılan ve tüm kanser türlerini içeren bir çalışmada metastazı olmayan grupta ex oranı %21 iken metastazı olan grupta ex oranı %33 tespit edilmiştir [92]. Başka çalışmalarda da ex oranları bu kadar yüksek olmamakla birlikte metastazı olan grubun ex oranları daha yüksek bulunmuştur[85, 86]. Akciğer metastazına bağlı olarak pulmoner kapasitenin azalması ve Covid-19 ciddiyetinin artması, ex oranlarındaki artış ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu hipotezin netleştirilebilmesi için metastaz bölgelerini de içeren bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Pandeminin başlangıç dönemlerinde kemoterapi başta olmak üzere immunsupresyona neden olan tedaviler Covid-19'a yakalanma riskini arttırmasından endişe duyularak ertelendi. Çalışmamızda da aktif onkolojik tedavilerin kanser hastalarında Covid-19 prevalans ve mortalitesi üzerindeki ilişkisi değerlendirildi.

Çalışmadaki hastalarımızın aldığı tedaviler incelendiğinde %73,8 gibi bir çoğunluğun sadece kemoterapi, %22'sinin kemoterapi ve immunoterapi, %4,2'sinin ise sadece immunoterapi aldığı görülmektedir (Tablo 4.1). Hastalar aldıkları tedaviye göre gruplandırılıp Covid-19 prevalansları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak Tablo 4.10'da görüleceği gibi Covid geçiren grubun tedavi çeşitleri ile Covid-19 durumları (asemptomatik, semptomatik, yoğun bakım yatışı ve ex) arasında anlamlı farklılık görülmüştür. 3 tedavi türü grubunda da hastalık seyri en sık semptomatik olarak ilerlemiştir. İmmunoterapi alan hastalarda Covid-19 durumuna bakıldığında, Covid-19 pozitif immunoterapi tedavisi alan kanser hastalarının %36 oranında ex olduğu görülmüştür. Ancak sadece immunoterapi alan hasta sayısının çok az olması nedeni ile bu oranın anlamlı olduğunu düşünmemekteyiz. Literatürdeki immunoterapinin yüksek mortalite ile ilişkili olmadığını ve tedavi çeşitleri ile Covid-19 durumu arasında anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da bu düşüncemizi desteklemektedir [87, 88].

Aktif onkolojik tedavinin Covid-19 üzerine etkisini daha net değerlendirebilmek için çalışmamızda Covid-19 pozitif hastalar PCR pozitif tarihlerine en yakın onkolojik tedavi zamanlarına göre sınıflandırılmıştır. Tablo 4.10'da görüleceği üzere bu grupların Covid-19 mortaliteleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Güncel çalışmalarda da yakın zamanda verilen onkolojik tedavi ile mortalite arasında anlamlı farklılığın olmaması aktif tedavi alan kanser hastalarında Covid-19 ilişkili mortalitenin yükselmediği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir [87, 88].

Aktif tedavi alan 1369 kanser hastasının kanser türü dağılımı ile Covid-19 geçiren gruptaki kanser türü dağılımı benzerlik göstermektedir. Kanser türlerinin Covid-19 prevalansları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak meme, akciğer, kolorektal kanseri olan ve Covid-19 pozitif olan hastaların Covid-19 hastalık durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu kanser türlerinin kıyaslanma sebebi çalışmamızda en sık görülen 3 kanser türünü oluşturmaları ve diğer kanser türlerindeki hasta sayılarının anlamlı bir sonuç elde etmek için az olması kaynaklıdır. Elde edilen verilere göre Covid-19 pozitif akciğer kanseri hastalarının %21'inin Covid-19'a bağlı ex olduğu görülmüştür. Yarza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akciğer kanseri olan veya akciğer metastazı olan

kanser hastaları yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir [93]. Bu durum yüksek mortalitenin sebebinin kanser hastalarının genel immunsuprese durumundansa, akciğer kapasitesinin azalmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Tablo 4.9’da Covid-19 pozitif hastaların Covid-19 durumlarına göre aşı ortalamaları verilmiştir. Asemptomatik hastalarda aşı ortalaması 2.1, semptomatik hastalarda 1.8, yoğun bakım yatışı olan hastalarda 1.76 ve ex olan hastalarda 0.97 olarak bulunmuştur. 4 grubun aşı ortalamaları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Daha önce de bahsedildiği gibi çalışmamızda hastalar 1. ve 2. doz aşılama da Sinovac, 3. ve 4. doz aşılama da Biontech aşısını daha çok tercih etmişlerdir. Aşı ortalamasının artması ile birlikte Biontech aşılama oranının arttığı da varsayılabilir. Güncel çalışmalarda da aşı sayılarının artması ile hospitalizasyonun azalması ve Sinovac aşısına ek olarak Biontech aşısı olan hastalarda sadece Sinovac aşısı olanlara göre hospitalizasyonun daha az olduğunu gösterilmesi çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir [84]. Post-hoc analizde de ex olan hastaların aşı ortalaması ile asemptomatik, semptomatik ve yoğun bakım yatışı olan hasta gruplarının herbiri ile aşı ortalamaları arasında da anlamlı farklılığın tespit edilmesi aşılamanın etkinliğini desteklemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; taranılan dönemde Covid-19 dışı sebepler ile ex olan hastaların Covid-19 durum ve aşı bilgilerine ulaşamaması, hastaların Covid-19 prognozunu etkileyebilecek sigara, performans durumu, diğer komorbid hastalıkları bilgilerinin olmamasıdır. Taranılan dönemin uzaması ile birlikte yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2 varyantlarının çalışmaya dahil edilememesi diğer kısıtlılıklardandır.

6. SONUÇ

Covid-19 pandemisinin başlaması ile genel immunsupresif durumlarından ötürü kanser hastalarına genel popülasyondan farklı bir yaklaşım gösterildi. Taramaların ertelenmesi, onkolojik tedavi seçimlerinin değiştirilmesi, Covid-19 aşısı etkinliği ve yan etkilerine yönelik daha çok çekince oluşması kanser hastalarının prognostik süreçleri üzerinde önemli bir etkiye neden olmuştur. Aktif tedavi alan kanser hastalarının Covid-19 prevalansı ve mortalitesini ayrıca Covid-19 aşısı durumlarını değerlendirilen çalışmamızda hipotezimiz ile uyumlu şekilde; aktif tedavi alan kanser hastalarında pandeminin erken dönemlerinde yapılan çalışmalardaki gibi yüksek prevalans ve mortalite tespit etmedik.

Çalışmamızda hastaların yaşları, cinsiyetleri, kanser türleri, metastaz durumları ve tedavi çeşitlerinin (kemoterapi, immunoterapi, kemoterapi ve immunoterapi) Covid-19 prevalansı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Covid-19 pozitif olan hastalarımızı değerlendirdiğimizde ise ileri yaş, akciğer kanseri ve uzak metastazı olan hastaların mortalite açısından yüksek riskli olduğu görülmüştür. Aktif tedavinin Covid-19 mortalitesi üzerindeki etkisini gösterebilmek için Covid-19 pozitif hastaları, en yakın onkolojik tedavi aldıkları tarihlere göre gruplandırdık. Son 1 ay içerisinde tedavi alıp Covid-19 olan hastalar ile 1-3 ay içerisinde tedavi alan ya da son tedavisinin üzerinden 3 aydan fazla süre geçen hastalarda Covid-19 mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Yakın zamanda uygulanan aktif tedavinin Covid-19 mortalitesini etkilemediğini görmüş olmak hasta yönetimi açısından önemlidir.

Pandemideki dönüm noktalardan biri aşılamanın başlamasıdır. Hastalarımızdaki aşısı durumunu incelediğimizde genel popülasyona göre aşılama oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İlk iki dozda Sinovac, sonraki dozlarda ise

Biontech tercih edilen aşı çeşidi olmuştur. Aşı etkinliği ve aşının mortalite üzerindeki etkisi incelendiğinde ise ex olan hastaların aşı ortalaması asemptomatik, semptomatik, yoğun bakım yatışı olan hastaların ortalamasına göre anlamlı şekilde düşük çıkmıştır.

Bütün bu bulgular ile aşılamanın Covid-19 prognozu üzerindeki önemini ve aktif tedavinin kanser hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olmadığını vurgulamak gereklidir. Pandeminin ilerleyen dönemlerinde bu bulguların ve yapılacak daha kapsamlı çalışmaların kanserli hasta yönetimi, tedavi kararı ve aşılamalarında yol gösterici olacağı düşüncesindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. **World Health Organization coronavirus disease (covid-19) dash board** www.covid19.who.int
2. **Petrilli, C.M., S.A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K.A. Tobin, R.J. Cerfolio, F. Francois, and L.I. Horwitz,** *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: p. m1966.
3. **Global Cancer Observatory.** [cited 2022 Ekim]; Available from: <https://gco.iarc.fr>.
4. **Liang, W., W. Guan, R. Chen, W. Wang, J. Li, K. Xu, C. Li, Q. Ai, W. Lu, H. Liang, S. Li, and J. He,** *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China.* The Lancet Oncology, 2020. 21(3): p. 335-337.
5. **Docherty, A.B., E.M. Harrison, C.A. Green, H.E. Hardwick, R. Pius, L. Norman, K.A. Holden, J.M. Read, F. Dondelinger, G. Carson, L. Merson, J. Lee, D. Plotkin, L. Sigfrid, S. Halpin, C. Jackson, C. Gamble, P.W. Horby, J.S. Nguyen-Van-Tam, A. Ho, C.D. Russell, J. Dunning, P.J. Openshaw, J.K. Baillie, M.G. Semple, and I.C. investigators,** *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study.* BMJ, 2020. 369: p. m1985.
6. **Brar, G., L.C. Pinheiro, M. Shusterman, B. Swed, E. Reshetnyak, O. Soroka, F. Chen, S. Yamshon, J. Vaughn, P. Martin, D. Paul, M. Hidalgo, and M.A. Shah,** *COVID-19 Severity and Outcomes in Patients With Cancer: A Matched Cohort Study.* J Clin Oncol, 2020. 38(33): p. 3914-3924.
7. **Siddell, S.G., R. Anderson, D. Cavanagh, K. Fujiwara, H.D. Klenk, M.R. Macnaughton, M. Pensaert, S.A. Stohlman, L. Sturman, and B.A. van der Zeijst,** *Coronaviridae.* Intervirology, 1983. 20(4): p. 181-9.
8. **Petrosillo, N., G. Viceconte, O. Ergonul, G. Ippolito, and E. Petersen,** *COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?* Clin Microbiol Infect, 2020. 26(6): p. 729-734.
9. **Jin, Y., H. Yang, W. Ji, W. Wu, S. Chen, W. Zhang, and G. Duan,** *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.* Viruses, 2020. 12(4).
10. **Chilamakuri, R. and S. Agarwal,** *COVID-19: Characteristics and Therapeutics.* Cells, 2021. 10(2).
11. **Mohamadian, M., H. Chiti, A. Shoghli, S. Biglari, N. Parsamanesh, and A. Esmailzadeh,** *COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis.* J Gene Med, 2021. 23(2): p. e3303.
12. **Parasher, A.,** *COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment.* Postgrad Med J, 2021. 97(1147): p. 312-320.

13. **Meyerowitz, E.A., A. Richterman, R.T. Gandhi, and P.E. Sax,** *Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors.* *Ann Intern Med*, 2021. **174**(1): p. 69-79.
14. **Oran, D.P. and E.J. Topol,** *The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review.* *Ann Intern Med*, 2021. **174**(5): p. 655-662.
15. **Long, B., B.M. Carius, S. Chavez, S.Y. Liang, W.J. Brady, A. Koyfman, and M. Gottlieb,** *Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation.* *Am J Emerg Med*, 2022. **54**: p. 46-57.
16. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19.* Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html>
17. **Wu, Z. and J.M. McGoogan,** *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* *JAMA*, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
18. **Centers for Disease Control and Prevention.** *COVID-19.* Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> .
19. **Centers for Disease Control and Prevention.** *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).* Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
20. **Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, and Z. Peng,** *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* *JAMA*, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
21. **Wiersinga, W.J., A. Rhodes, A.C. Cheng, S.J. Peacock, and H.C. Prescott,** *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* *Jama*, 2020. **324**(8).
22. **Bartoletti, M., M. Giannella, L. Scudeller, S. Tedeschi, M. Rinaldi, L. Bussini, G. Fornaro, R. Pascale, L. Pancaldi, Z. Pasquini, F. Trapani, L. Badia, C. Campoli, M. Tadolini, L. Attard, M. Puoti, M. Merli, C. Mussini, M. Menozzi, M. Meschiari, M. Codeluppi, F. Barchiesi, F. Cristini, A. Saracino, A. Licci, S. Rapuano, T. Tonetti, P. Gaibani, V.M. Ranieri, P. Viale, and P.s. group,** *Development and validation of a prediction model for severe respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study (PREDI-CO study).* *Clin Microbiol Infect*, 2020. **26**(11): p. 1545-1553.
23. **Bao, C., X. Liu, H. Zhang, Y. Li, and J. Liu,** *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis.* *J Am Coll Radiol*, 2020. **17**(6): p. 701-709.
24. **Simpson, S., F.U. Kay, S. Abbara, S. Bhalla, J.H. Chung, M. Chung, T.S. Henry, J.P. Kanne, S. Kligerman, J.P. Ko, and H. Litt,** *Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA.* *Radiol Cardiothorac Imaging*, 2020. **2**(2): p. e200152.

25. **Ebrahimzadeh, S., N. Islam, H. Dawit, J.P. Salameh, S. Kazi, N. Fabiano, L. Treanor, M. Absi, F. Ahmad, P. Rooprai, A. Al Khalil, K. Harper, N. Kamra, M.M. Leeflang, L. Hooft, C.B. van der Pol, R. Prager, S.S. Hare, C. Dennie, R. Spijker, J.J. Deeks, J. Dinnes, K. Jenniskens, D.A. Korevaar, J.F. Cohen, A. Van den Bruel, Y. Takwoingi, J. van de Wijgert, J. Wang, E. Pena, S. Sabongui, M.D. McInnes, and C.-D.T.A.G. Cochrane, *Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. 5: p. CD013639.**
26. **< covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf >.**
27. **Arabi, Y.M., A.C. Gordon, L.P.G. Derde, A.D. Nichol, S. Murthy, F.A. Beidh, D. Annane, L.A. Swaidan, A. Beane, R. Beasley, L.R. Berry, Z. Bhimani, M.J.M. Bonten, C.A. Bradbury, F.M. Brunkhorst, M. Buxton, A. Buzgau, A. Cheng, M. De Jong, M.A. Detry, E.J. Duffy, L.J. Estcourt, M. Fitzgerald, R. Fowler, T.D. Girard, E.C. Goligher, H. Goossens, R. Haniffa, A.M. Higgins, T.E. Hills, C.M. Horvat, D.T. Huang, A.J. King, F. Lamontagne, P.R. Lawler, R. Lewis, K. Linstrum, E. Litton, E. Lorenzi, S. Malakouti, D.F. McAuley, A. McGlothlin, S. McGuinness, B.J. McVerry, S.K. Montgomery, S.C. Morpeth, P.R. Mouncey, K. Orr, R. Parke, J.C. Parker, A.E. Patanwala, K.M. Rowan, M.S. Santos, C.T. Saunders, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, S.Y.C. Tong, A.F. Turgeon, A.M. Turner, F.L. Van de Veerdonk, R. Zarychanski, C. Green, S. Berry, J.C. Marshall, C. McArthur, D.C. Angus, S.A. Webb, and R.-C. Investigators, *Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial*. Intensive Care Med, 2021. 47(8): p. 867-886.**
28. **Qomara, W.F., D.N. Primanissa, S.H. Amalia, F.V. Purwadi, and N. Zakiyah, *Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: A Systematic Review*. Int J Gen Med, 2021. 14: p. 8557-8571.**
29. **Ganatra, S., S.S. Dani, J. Ahmad, A. Kumar, J. Shah, G.M. Abraham, D.P. McQuillen, R.M. Wachter, and P.E. Sax, *Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19*. Clin Infect Dis, 2022. <May2022 EUA108 FS Pt.pdf >.**
30. **Beigel, J.H., K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M.D. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fatkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, H.C. Lane, and A.-S.G. Members, *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report*. N Engl J Med, 2020. 383(19): p. 1813-1826.**
32. **World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. [cited 2022 Ekim]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>**
33. **Krammer, F., *SARS-CoV-2 vaccines in development*. Nature, 2020. 586(7830): p. 516-527.**

34. **Tanriover, M.D., H.L. Doganay, M. Akova, H.R. Guner, A. Azap, S. Akhan, S. Kose, F.S. Erdinc, E.H. Akalin, O.F. Tabak, H. Pullukcu, O. Batum, S. Simsek Yavuz, O. Turhan, M.T. Yildirmak, I. Koksal, Y. Tasova, V. Korten, G. Yilmaz, M.K. Celen, S. Altin, I. Celik, Y. Bayindir, I. Karaoglan, A. Yilmaz, A. Ozkul, H. Gur, S. Unal, and G. CoronaVac Study, Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey.** *Lancet*, 2021. 398(10296): p. 213-222.
35. **Turkish Republic Ministry of Health COVID-19 Vaccine Information Platform.** [cited 2022 Kasım]; Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr>
36. **Levine-Tiefenbrun, M., I. Yelin, R. Katz, E. Herzel, Z. Golan, L. Schreiber, T. Wolf, V. Nadler, A. Ben-Tov, J. Kuint, S. Gazit, T. Patalon, G. Chodick, and R. Kishony, Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine.** *Nat Med*, 2021. 27(5): p. 790-792.
37. **What Is Cancer?** [cited 2022 Ekim]; Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
38. **Vogelstein, B. and K.W. Kinzler, The Path to Cancer --Three Strikes and You're Out.** *N Engl J Med*, 2015. 373(20): p. 1895-8.
39. **Lambert, A.W., D.R. Pattabiraman, and R.A. Weinberg, Emerging Biological Principles of Metastasis.** *Cell*, 2017. 168(4): p. 670-691.
40. **De Palma, M., D. Biziato, and T.V. Petrova, Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis.** *Nat Rev Cancer*, 2017. 17(8): p. 457-474.
41. **Frank, T.S., Hereditary cancer syndromes.** *Arch Pathol Lab Med*, 2001. 125(1): p. 85-90.
42. **Blackadar, C.B., Historical review of the causes of cancer.** *World J Clin Oncol*, 2016. 7(1): p. 54-86.
43. **Schiller, J.T. and D.R. Lowy, An Introduction to Virus Infections and Human Cancer.** *Recent Results Cancer Res*, 2021. 217: p. 1-11.
44. **Harrison's Principles of Internal Medicine.** Vol. 20th edition. 436-438.
45. **Telloni, S.M., Tumor Staging and Grading: A Primer.** *Methods Mol Biol*, 2017. 1606: p. 1-17.
46. **Performance Status Scale.** [cited 2022 Ekim]; Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
47. **Lehrer, E.J., K.C. Stoltzfus, B.M. Jones, N.J. Gusani, V. Walter, M. Wang, D.M. Trifiletti, S. Siva, A.V. Louie, and N.G. Zaorsky, Trends in Diagnosis and Treatment of Metastatic Cancer in the United States.** *Am J Clin Oncol*, 2021. 44(11): p. 572-579.
48. **Baskar, R., K.A. Lee, R. Yeo, and K.W. Yeoh, Cancer and radiation therapy: current advances and future directions.** *Int J Med Sci*, 2012. 9(3): p. 193-9.
49. **Amjad, M.T., A. Chidharla, and A. Kasi, Cancer Chemotherapy,** in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
50. **Dembic, Z., Antitumor Drugs and Their Targets.** *Molecules*, 2020. 25(23).
51. **Baldo, P., G. Fornasier, L. Ciolfi, I. Sartor, and S. Francescon, Pharmacovigilance in oncology.** *Int J Clin Pharm*, 2018. 40(4): p. 832-841.
52. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level**

- meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol*, 2022. 23(3): p. 382-392.
53. **Joo, W.D., I. Visintin, and G. Mor**, *Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered?* *Maturitas*, 2013. 76(4): p. 308-14.
 54. **Baxevanis, C.N., S.A. Perez, and M. Papamichail**, *Cancer immunotherapy. Crit Rev Clin Lab Sci*, 2009. 46(4): p. 167-89.
 55. **Bateman, A.C.**, *Molecules in cancer immunotherapy: benefits and side effects. J Clin Pathol*, 2019. 72(1): p. 20-24.
 56. **Kottschade, L.A.**, *The Future of Immunotherapy in the Treatment of Cancer. Semin Oncol Nurs*, 2019. 35(5): p. 150934.
 57. **Williams, M.D., L.A. Braun, L.M. Cooper, J. Johnston, R.V. Weiss, R.L. Qualy, and W. Linde-Zwirble**, *Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. Crit Care*, 2004. 8(5): p. R291-8.
 58. **Safdar, A. and D. Armstrong**, *Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. Crit Care Clin*, 2001. 17(3): p. 531-70, vii-viii.
 59. **Hughes, W.T., D. Armstrong, G.P. Bodey, E.J. Bow, A.E. Brown, T. Calandra, R. Feld, P.A. Pizzo, K.V. Rolston, J.L. Shenep, and L.S. Young**, *2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis*, 2002. 34(6): p. 730-51.
 60. **Danai, P.A., M. Moss, D.M. Mannino, and G.S. Martin**, *The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest*, 2006. 129(6): p. 1432-40.
 61. **Zembower, T.R.**, *Epidemiology of infections in cancer patients. Cancer Treat Res*, 2014. 161: p. 43-89.
 62. **Klustersky, J.**, *Infectious complications of cancer*. 2012.
 63. **Favoreel, H.W., G.R. Van de Walle, H.J. Nauwynck, and M.B. Pensaert**, *Virus complement evasion strategies. J Gen Virol*, 2003. 84(Pt 1): p. 1-15.
 64. **K, T.**, *Todar's online textbook of bacteriology, in Immune defense against bacterial pathogens: adaptive or acquired immunity. In Todar K (ed) 2008.*
 65. **Promptchara, E., C. Ketloy, and T. Palaga**, *Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020. 38(1): p. 1-9.
 66. **Qin, C., L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, and D.S. Tian**, *Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis*, 2020. 71(15): p. 762-768.
 67. **Curigliano, G.**, *Cancer Patients and Risk of Mortality for COVID-19. Cancer Cell*, 2020. 38(2): p. 161-163.
 68. **Lunski, M.J., J. Burton, K. Tawagi, D. Maslov, V. Simenson, D. Barr, H. Yuan, D. Johnson, M. Matrana, J. Cole, Z. Larned, and B. Moore**, *Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. Cancer*, 2021. 127(2): p. 266-274.
 69. **Indini, A., E. Rijavec, M. Ghidini, C. Bareggi, M. Cattaneo, B. Galassi, D. Gambini, and F. Grossi**, *Coronavirus infection and immune system: An insight of COVID-19 in cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. 153: p. 103059.
 70. **Guan, W.J., Z.Y. Ni, Y. Hu, W.H. Liang, C.Q. Ou, J.X. He, L. Liu, H. Shan, C.L. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L.J. Li, G. Zeng, K.Y. Yuen, R.C. Chen, C.L. Tang, T. Wang, P.Y. Chen, J. Xiang, S.Y. Li, J.L. Wang, Z.J. Liang,**

- Y.X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y.H. Hu, P. Peng, J.M. Wang, J.Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z.J. Zheng, S.Q. Qiu, J. Luo, C.J. Ye, S.Y. Zhu, N.S. Zhong, and C. China Medical Treatment Expert Group for, *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
71. **American Society of Breast Surgeons.** *ASBrS and ACR Joint Statement on Breast Screening Exams During the COVID-19 Pandemic.*; Available from: <https://www.breastsurgeons.org/docs/news/2020-03-26-ASBrS-ACR-Joint-Statement.pdf>.
 72. **Tuech, J.J., A. Gangloff, F. Di Fiore, P. Michel, C. Brigand, K. Slim, M. Pocard, and L. Schwarz,** *Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic*. J Visc Surg, 2020. 157(3S1): p. S7-S12.
 73. **Citgez, B., B. Yigit, E. Capkinoglu, and S.G. Yetkin,** *Management of Breast Cancer during the COVID-19 Pandemic*. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020. 54(2): p. 132-135.
 74. **Zhao, J., X. Han, K. Miller, Z. Zheng, L.M. Nogueira, F. Islami, A. Jemal, and K.R. Yabroff,** *Changes in cancer-related mortality during the COVID-19 pandemic in the United States*. Journal of Clinical Oncology, 2022. 40(16_suppl): p. 6581-6581.
 75. **Patell, R., T. Bogue, P. Bindal, A. Koshy, M. Merrill, W.C. Aird, K.A. Bauer, and J.I. Zwicker,** *Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19*. J Thromb Haemost, 2020. 18(9): p. 2349-2357.
 76. **Wu, J.T., J. La, W. Branch-Elliman, L.B. Huhmann, S.S. Han, G. Parmigiani, D.P. Tuck, M.T. Brophy, N.V. Do, A.Y. Lin, N.C. Munshi, and N.R. Fillmore,** *Association of COVID-19 Vaccination With SARS-CoV-2 Infection in Patients With Cancer: A US Nationwide Veterans Affairs Study*. JAMA Oncol, 2022. 8(2): p. 281-286.
 77. **Ollila, T.A., S. Lu, R. Masel, A. Zayac, K. Paiva, R.D. Rogers, and A.J. Olszewski,** *Antibody Response to COVID-19 Vaccination in Adults With Hematologic Malignant Disease*. JAMA Oncol, 2021. 7(11): p. 1714-1716.
 78. **CDC - An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People.** Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>
 79. **Korkmaz, İ.,** *Solid Tümörlü Kanser Hastalarında Enfeksiyonların Epidemiyolojisi, Antibiyotik Direnci, Tedavisi Ve Sonuçları, in Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.* 2022, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi.
 80. **Erdem, D. and I. Karaman,** *Impact of corona-phobia on attitudes and acceptance towards COVID-19 vaccine among cancer patients: a single-center study*. Future Oncol, 2022. 18(4): p. 457-469.
 81. **T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu.** 2022, Ekim; Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr>.
 82. **Marijanovic, I., M. Kraljevic, T. Buhovac, and E. Sokolovic,** *Acceptance of COVID-19 Vaccination and Its Associated Factors Among Cancer Patients Attending the Oncology Clinic of University Clinical Hospital Mostar, Bosnia and Herzegovina: A Cross-Sectional Study*. Med Sci Monit, 2021. 27: p. e932788.

83. **Matovina Brko, G., M. Popovic, M. Jovic, J. Radic, M. Bodlovic Kladar, I. Nikolic, V. Vidovic, I. Kolarov Bjelobrk, B. Kukic, S. Salma, J. Litavski, N. Petrovic, B. Vranjkovic, T. Roganovic, M. Ruzic, T. Dugandzija, and L. Popovic, *COVID-19 vaccines and cancer patients: acceptance, attitudes and safety*. J BUON, 2021. 26(5): p. 2183-2190.**
84. **Uzun, O., T. Akpolat, A. Varol, S. Turan, S.G. Bektas, P.D. Cetinkaya, M. Dursun, N. Bakan, B.B. Ketencioglu, M. Bayrak, S.A. Baris, R. Guner, O. Gunal, S. Nural, P.P. Deniz, O.B. Toprak, G. Ozkan, A. Gumus, F. Kerget, M. Ercelik, O. Ataoglu, A. Yuksel, G. Ates, O.E. Kutsoylu, N. Kose, D. Kizilirmak, S. Keskin, O. Gultekin, N. Coskun, E.S. Yilmaz, S. Uslu, I. Basyigit, B. Ergan, F. Deveci, M.N. Yakar, C. Zuhur, G. Sagcan, Z.T. Yuce, M. Kuluozturk, M.E. Sezgin, E.N.A. Sezgin, Y. Havlucu, C. Cuhadaroglu, O. Kilinc, H. Boyaci, H. Altunay, M. Akti, Z.B. Dursun, A.K. Kalem, S.A. Isik, L. Akyildiz, N. Aykac, M.S. Almaz, N. Kokturk, and O. Itil, *COVID-19: vaccination vs. hospitalization*. Infection, 2022. 50(3): p. 747-752.**
85. **Ayhan, M., Ş. Laçin, D.T. Özyükseler, H. Sürmeli, A. Doğan, M. Turan, H. Odabas, N. Turan, and M.E. Yıldırım, *Does systemic anti-tumor therapy increase COVID-19 risk in patients with cancer?* Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2021. 27(6): p. 1461-1467.**
86. **Barros, L.A.d.R., M.A.F. Magalhães, R.d.B. Alves, C.V.d. Rebouças, C.M. Rodrigues, M.M. Viu, V.d.L. Benedito, A.M.T.D. Yamada, A. del Giglio, and F.J.S.M. Cruz, *High mortality among patients with cancer and COVID-19 infection: the experience of a Brazilian cancer center*. Einstein (São Paulo), 2021. 19.**
87. **Lee, L.Y., J.B. Cazier, V. Angelis, R. Arnold, V. Bisht, N.A. Campton, J. Chackathayil, V.W. Cheng, H.M. Curley, M.W. Fittall, L. Freeman-Mills, S. Gennatas, A. Goel, S. Hartley, D.J. Hughes, D. Kerr, A.J. Lee, R.J. Lee, S.E. McGrath, C.P. Middleton, N. Murugaesu, T. Newsom-Davis, A.F. Okines, A.C. Olsson-Brown, C. Palles, Y. Pan, R. Pettengell, T. Powles, E.A. Protheroe, K. Purshouse, A. Sharma-Oates, S. Sivakumar, A.J. Smith, T. Starkey, C.D. Turnbull, C. Varnai, N. Yousaf, U.K.C.M.P. Team, R. Kerr, and G. Middleton, *COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study*. Lancet, 2020. 395(10241): p. 1919-1926.**
88. **Várnai, C., C. Palles, R. Arnold, H.M. Curley, K. Purshouse, V.W.T. Cheng, S. Booth, N.A. Campton, G.P. Collins, D.J. Hughes, A.G. Kulasekararaj, A.J.X. Lee, A.C. Olsson-Brown, A. Sharma-Oates, M. Van Hemelrijck, L.Y.W. Lee, R. Kerr, G. Middleton, J.-B. Cazier, S. Pugh, P. Corrie, A. Bedair, M. Hewish, P. Leonard, J. Illingworth, S. Hibbs, N. Diamantis, S. Massalha, C. Fuller, C. Usbourne, D. Gilbert, J. Davies, T. Newsom-Davis, R. Sharkey, R. Lee, A. Tivey, R. Shotton, C. Griffin, L. Horsley, S. Shamas, J.J. Sacco, M. Choudhury, J. Noble, H. Shaw, R. Bolton, A. Ferreira, P. Hall, P. Ramage, J. Bhosle, A. Massey, M. Hill, L. Mukherjee, A. Ghaus, S. Derby, S. Brown, S. Lowndes, S. Dolly, B. Russell, C. Moss, D. Muller, A. Pillai, S. Lowe, L. Cook, C. Scrase, R. Jyothirmayi, R. Board, S. Cornthwaite, S. Parikh, E. Cattell, N. Cox, A. Gault, S. Moody, C. Dobeson, M. Baxter, T. Roques, A. Pawsey, R. Oakes, L. Melcher, O. Chan, S. Ayers, H. Bowyer, M. Althohami, S. Mittal, L. Feeney, A. Aujayeb, O. Sheikh, S. Kathirgamakarthiseyan, V. Woodcock,**

- F. Holt, S. Wyatt, O. Topping, M. Tilby, M. Bhattacharyya, E. Burke, S. Ellis, J. Chacko, T. Rabbi, M. Rowe, R. Sargent, C. Thirlwell, J. Gibson, R. Goldstein, M. Fittall, S. Gennatas, A. Okines, J. Best, T. Tillett, E. Renninson, S. Grumett, C. Barrington, R. Pettengell, Y. Peng, J. Chackathayil, A. Akingboye, H. Hollis, I. Shin Chin, V. Bisht, S. Hartley, C.P. Middleton, A. Goel, E. Protheroe, P. Naksukpaiboon, I. Anil, J. Michell, J. D'Costa, A. Wu, D. Ottaviani, G. Soosaipillai, M. Galazi, N. Chopra, S. Benafif, C.C.T. Sng, S.Y.N. Wong, M. Scott-Brown, E. Copson, T. Robinson, Z. Hudson, F. Smith, A.-A. Mohamed, A. Angelakas, L. Eastlake, A. Poon-King, C. Brunner, A. Kwan, A. Maynard, H. Boyce, E. Spurrell, R. Peck and B. Kurec, *Mortality Among Adults With Cancer Undergoing Chemotherapy or Immunotherapy and Infected With COVID-19*. JAMA Network Open, 2022. 5(2).
89. Nichetti, F., M. Bini, M. Ambrosini, A. Ottini, A. Rametta, R. Loporati, D. Polastri, C. Pircher, K. Dotti, L. Ferrari, and F. de Braud, *COVID-19 risk for patients undergoing anticancer treatment at the outpatient clinic of the National Cancer Institute of Milan: the COVINT study*. ESMO Open, 2020. 5(Suppl 3).
90. Fillmore, N.R., J. La, R.E. Szalat, D.P. Tuck, V. Nguyen, C. Yildirim, N.V. Do, M.T. Brophy, and N.C. Munshi, *Prevalence and Outcome of COVID-19 Infection in Cancer Patients: A National Veterans Affairs Study*. J Natl Cancer Inst, 2021. 113(6): p. 691-698.
91. Pinato, D.J., A. Zambelli, J. Aguilar-Company, M. Bower, C. Sng, R. Salazar, A. Bertuzzi, J. Brunet, R. Mesia, E. Segui, F. Biello, D. Generali, S. Grisanti, G. Rizzo, M. Libertini, A. Maconi, N. Harbeck, B. Vincenzi, R. Bertulli, D. Ottaviani, A. Carbo, R. Bruna, S. Benafif, A. Marrari, R. Wuerstlein, M.C. Carmona-Garcia, N. Chopra, C. Tondini, O. Mirallas, V. Tovazzi, M. Betti, S. Provenzano, V. Fotia, C.A. Cruz, A. Dalla Pria, F. D'Avanzo, J.S. Evans, N. Saoudi-Gonzalez, E. Felip, M. Galazi, I. Garcia-Fructuoso, A.J.X. Lee, T. Newsom-Davis, A. Patriarca, D. Garcia-Illescas, R. Reyes, P. Dileo, R. Sharkey, Y.N.S. Wong, D. Ferrante, J. Marco-Hernandez, A. Sureda, C. Maluquer, I. Ruiz-Camps, G. Gaidano, L. Rimassa, L. Chiudinelli, M. Izuzquiza, A. Cabirta, M. Franchi, A. Santoro, A. Prat, J. Tabernero, and A. Gennari, *Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients*. Cancer Discov, 2020.
92. Martin, S., C. Kaeuffer, P. Leyendecker, N. Tuzin, Y. Tazi, F. Schaff-Wendling, T. Kleinheny, S. Husson-Wetzel, G. Pamart, J.M. Limacher, O. Clerc, E. Dicop, J.E. Kurtz, P. Barthelemy, and J. Gantzer, *COVID-19 in Patients with Cancer: A Retrospective Study of 212 Cases from a French SARS-CoV-2 Cluster During the First Wave of the COVID-19 Pandemic*. Oncologist, 2021. 26(9): p. e1656-e1659.
93. Yarza, R., M. Bover, D. Paredes, F. Lopez-Lopez, D. Jara-Casas, A. Castelo-Loureiro, J. Baena, J.M. Mazarico, M.D. Folgueira, M.A. Melendez-Carmona, A. Reyes, C. Lumbreras, L. Paz-Ares, C. Diaz-Pedroche, and C. Gomez-Martin, *SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death*. Eur J Cancer, 2020. 135: p. 242-250.



Sayı : E-54022451-050.05.04-78449
Konu : 2022/279 Etik Kurul Kararı

20.09.2022

Sayın Prof.Dr. Mesut ŞEKER

2022/279 numaralı "Aktif Tedavi Alan Kanser Hastalarında Covid-19 Görülme Sıklığı ve Mortaliteye Etkisi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 06.09.2022 tarihli, 19 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik İmza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSE4E0M6HP Pin Kodu :57662 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&cD=BSE4E0M6HP&cS=78449>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Fatih/İstanbul Unvan: Sorumlu
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.