

31 | 12 | 2021

Online ISSN: 2757-7880

Doğal Yaşam Tıbbı Dergisi, genel tıp bilimlerinde (dahili, cerrahi, temel tıp, tamamlayıcı, vd.) senede iki kez (Temmuz-Aralık) yayınlanan hakemli bir dergidir.

DOĞAL YAŞAM TIBBİ DERGİSİ



<https://dergipark.org.tr/tr/pub/jnlm>



DergiPark
AKADEMİK



Baş Editör:

Hayrullah Yazar

Sakarya
Üniversitesi Tıp
Fakültesi

drhyazar@hotmail.com

Editör:

Yıldırım Kayacan

Ondokuz Mayıs
Üniversitesi, Yaşar
Doğu Spor Bilimleri
Fakültesi

kayacan@gmail.com

Editör:

Mehmet Zahit
Yılmaz

Sağlık
Bilimleri
Üniversitesi

dr.mehmetzahityilmaz@gmail.com

Editör Kurulu

Abdullah Yazar
Ayhan Çetinkaya
Çağlayan Geredeli
Doğan Yazar
Engin Aydın
Ertuğrul Güçlü
Hayrullah Yazar
Hüseyin Taze
İsa Yuvacı
Hasan Tahsin Feyizli
Hilal Uslu Yuvacı
Mehmet Köroğlu
Mustafa Kösecik
Mustafa Tıǒlı
Necattin Fırat
Necdet Yılmaz
Orhan Çeker
Süleyman Sarı
Syed Azhar Syed Slaiman Penang
Turan Yıldız
Yakup Civelek
Yusuf Aydemir
Yusuf Yürümez
Yunus Yılmaz
Yıldırım Kayacan

Dergi Etik Kurulu

Mehmet Köroğlu/Türkiye
Mustafa Kösecik/Türkiye
Mustafa Tıǒlı/Türkiye
Necattin Fırat/Türkiye
Orhan Çeker/Türkiye
Süleyman Kaleli/Türkiye
Syed Azhar Syed Slaiman
Penang /Malaysia
Turan Yıldız /Türkiye
Yıldırım Kayacan /Türkiye

Bilimsel Danışma Kurulu

Abdullah Yazar

Ayhan Çetinkaya

Bahri Elmas

Çağlayan Geredeli

Doğan Yazar

Engin Aydın

Ertuğrul Güçlü

Fikret Halis

Hasan Salih Sağlam

Hasan Tahsin Feyizli

Hayrullah Yazar

Hilal Uslu Yuvacı

Hüseyin Taze

İrfan Aydemir

İbrahim Tekelioğlu

İsa Yuvacı

Mehmet Köroğlu

Mustafa Kösecik

Mustafa Kösem

Mustafa Tıǧlı

Necattin Fırat

Necdet Yılmaz

Nurettin Cengiz

Oğuz Karabay

Orhan Çeker

Ramazan Akdemir

Süleyman Kaleli

Süleyman Sarı

Syed Azhar Syed Slaiman

Turan Yıldız

Yakup Civelek

Yusuf Aydemir

Yusuf Yürümez

Yunus Yılmaz

Yıldırım Kayacan

İÇİNDEKİLER

- **Obezite ve Kardiyak Belirteçler Arasındaki Muhtemel İlişki.....38-47**
Mustafa Yöntem, Fatma Emel Koçak, Merve Yerli, Behiç Selman Erdoğan (Araştırma Makalesi/Research Article)
- **Covid 19'da Kortikosteroid Tedavi Sonrası Gelişen Invazif Pulmoner Aspergilloz.....48-59**
Muhammed Emin DEMİRKOL, MehmetBALCI, Emine AFŞİN, Lütfiye Nur UZUN (Olgu Sunumu/Case Report)

Araştırma Makalesi / Research Article

Geliş Tarihi / Received :09/12/2021

Yayınlanma Tarihi/Published :31/12/2021

Obezite ve kardiyak belirteçler arasındaki muhtemel ilişki**Mustafa Yöntem¹**, **Fatma Emel Koçak²**, **Merve Yerli³**, **Behiç Selman Erdoğan⁴**

1- Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Meram, Konya, Türkiye, 42090, (Sorumlu Yazar: myontem42@hotmail.com)

2- Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

3- Dumlupınar Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

4- Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Meram, Konya, Türkiye

Bu Makaleyi Paylaş/
Share This Paper:

**Öz**

Amaç: Kardiyovasküler hastalık riski ve buna bağlı ortaya çıkan mortalitenin en önemli nedenleri arasında obezite de gösterilmektedir. Çalışmanın amacı obezite ve kardiyak belirteçler arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Metot: Çalışmada obez ve kontrol olmak üzere, 2 grup oluşturuldu. Obezite grubuna, obezite okuluna başvuran bireyler, kontrol grubuna ise sağlıklı ve obez olmayan bireyler dahil edildi. Gruplar oluşturulurken yaş ortalama değerlerine dikkat edildi. Çalışmaya katılan bireylerin VKİ (Vücut Kitle İndeksi) ölçümleri yapıldı ve kan örneklerinden total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, kreatin kinaz kas ve beyin (CK MB) mass ve kardiyak troponin I (cTnI) çalışıldı. Elde edilen veriler GraphPad Prism version 6.05 (GraphPad Software, Inc., CA, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Pearson's korelasyon analizleri yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular: Yapılan biyokimyasal testlerden; Total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, CK MB mass ve kardiyak troponin I (cTnI) düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılıkta olduğu görüldü ($p < 0.05$). Öte yandan, HDL kolesterolün gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Obezite, kardiyak belirteçler üzerinde anlamlı derecede yükseltici etkiye sahiptir. Öte yandan; bu etkinin incelenmesinde, fiziksel aktivitenin de içinde olduğu araştırmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak belirteçler, lipit parametreleri, obezite

Possible association between obesity and cardiac markers

ABSTRACT

Objective: Obesity is shown to be responsible for cardiovascular disease risk and related mortality. The present study aims to investigate the relationship between obesity and cardiac markers.

Method: The study has formed two groups as obese and controls. The obesity group consisted of individuals who applied to the obesity school. Non-obese and healthy individuals are included in the control group. Mean age values were considered in the formation of groups. After Body Mass Index (BMI) measurements, blood samples of the participants were taken for total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, creatine kinase muscle and brain (CK MB) and cardiac troponin I (cTnI) analyzes. The obtained data were analyzed using GraphPad Prism version 6.05 (GraphPad Software, Inc., CA, USA). Pearson's correlation analyzes were performed to examine the relationships between the variables. A $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant.

Results: The mean ages were 48.2 ± 6.5 in the obese group and 46.2 ± 8.9 in healthy controls. Any significant decrease was not detected among the mean ages ($p > 0.05$). Total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, CK-MB, and cardiac troponin I (cTnI) levels were found significantly different among the groups ($p < 0.05$). Besides, HDL-cholesterol levels were not significantly different between both of the groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Obesity has a significant elevating effect on cardiac markers. It is thought that further studies including physical activity will be the more enlightening investigation of these effects.

Keywords: Cardiac markers, lipid parameters, obesity.

1. Giriş

Obezite; genetik, beslenme ve metabolik faktörlerin karmaşık etkileşimlerinin bir sonucu olarak görölen hastalıkların gelişiminde önemli bir patofizyolojik rol oynar. (De Lorenzo ve ark. 2016). Kısaca obezite, vücuttaki yağ miktarının anormal bir şekilde artışı olarak tanımlanabilir (Antipatis ve ark. 2002). Diğer bir deyimle obezite, kalori alımı ve enerji tüketimi arasındaki dengenin bozulması sebebiyle vücut yağ oranının artması sonucunda ortaya çıkan, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Obezite nadiren primer bir hastalığa bağlı olarak gelişir. Genelde alınan enerji harcanandan fazladır. Obezite çocuk ve adölesanların %25-30'unu etkileyen önemli bir beslenme problemidir. Ayrıca obezite, tüm dünyada değişen beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam alışkanlığı nedeniyle sıklığı giderek artan bir sağlık problemi haline gelmiştir. Günümüzde post-endüstriyel toplumlarda obezite giderek daha yaygın hale gelmekte ve özellikle çocukluk obezitesinin yükü artmaktadır.

Obezitenin; dislipidemi, tip-2 diyabet, hipertansiyon ve uyku bozuklukları gibi kardiyovasküler risk faktörlerine doğrudan katkıda bulunduğu, bunun yanı sıra kardiyovasküler risk faktörlerinden de bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıkların ve buna bağlı gelişen mortaliteyi de arttırdığı belirtilmiştir (Powell-Wiley ve ark. 2021). Hali hazırda kronik kardiyovasküler hastalık (KVH) teşhisi konmuş bireylerde, aşırı kilo ve iyileştirilmiş sağ kalım arasında önemli ilişkiler tespit edilmiştir (Kachur ve ark. 2017; Seravalle ve ark. 2017).

Kardiyak belirteçler, akut miyokard infarktüsüne bağlı ya da bağımsız olarak miyokard dokusunda meydana gelen hasarın tespitinde rutin olarak kullanılan parametrelerdir. Serum troponinler, son derece az miktarda meydana gelen miyokardiyal nekrozu bile tespit etmede kullanılan önemli kardiyak belirteçlerdir (Miyahara ve ark. 2006). Bir kreatin kinaz izoenzimi olan CK MB ise kardiyak hasarın belirlenmesinde kullanılan, miyokardiyal yaralanmadan 4-9 saat sonra yükselmeye başlayarak 24 saatte tepe noktasına ulaşan ve 48-72 saat arasında normal aralığına düşen standart bir belirteçtir (Lewandrowski ve ark. 2002). Kardiyak belirteçler, akut miyokard infarktüsü haricinde kalbi etkileyen diğer

hastalıklarda da bir risk faktörü değerlendirmesi açısından pek çok çalışmada kullanılmışlardır.

Çalışmamızda; görülme sıklığı giderek artan obezite ve KVH arasındaki muhtemel ilişkinin, obezite okuluna başvuran bireylerde, kardiyak belirteçler üzerinden ortaya koyulması amaçlanmıştır.

2. Metot

Çalışma, Haziran 2013'te Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza 133 obez ve 126 obez olmayan toplam 259 katılımcı dahil edildi ve obez olan (alışma grubu) ve obez olmayan (kontrol grubu) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Grup 1: obezite okuluna kayıt olan 12-72 yaş arasındaki 124 bayan ve 15-64 yaş arasındaki 9 erkek toplam 133 kişiden oluştu. Grup 2 (kontrol grubu): yaşları 15-61 arasında olan sağlıklı 97 kadın ve yaşları 15-62 arasında olan sağlıklı 29 erkek, toplam 126 bireyden oluştu. Grupların yaş ortalaması, obez grupta 48.2 ± 6.5 ve obez olmayan grupta 46.2 ± 8.9 idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Obez ve kontrol gruplarına ait venöz kan örnekleri, 8-12 saat açlık sonrası alındı. Grupların kan örnekleri biyokimya tüplerine hemoliz oluşmamasına dikkat edilerek alındı. Pıhtılaşması için 30 dakika bekletilen numuneler daha sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemine tabi tutuldu. Santrifüjden sonra TK (Total Kolesterol), TG (Trigliserid), HDL (High-Density Lipoprotein) kolesterol, LDL (Low-Density Lipoprotein) kolesterol ölçümleri rutin spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde gerçekleştirildi. Ayrıca; kan rnekleri CK-MB mass (Creatine Kinaz) ve cTnl (Troponin I) lmleri için mor kapaklı tam kan tüplerine alınarak bekletilmeden santrifüj işlemine tabi tutuldu. Çalışmada biyokimyasal testler için "Roche Diagnostics Otoanalizör" (GmbH, Mannheim, Germany) ve kardiyak belirteçler için "Radiometer Otoanalizör" (Radiometer AQT90 FLEX, Denmark) kullanıldı.

2.1. İstatistik

Araştırmada elde edilen veriler GraphPad Prism version 6.05 (GraphPad Software, Inc., CA,

USA) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım gösterip göstermedikleri analiz edildi. Veriler normal dağılım gösterdiğinden, parametrik istatistiksel analizler kullanıldı ve sayısal değerler ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalar için two-tailed student t-testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi için Pearson's korelasyon analizleri yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Sunulan araştırmada gruplar arasında yaş ve boy uzunluğu bakımından istatistiki olarak bir önemlilik olmadığı ($p=0.124$, $p=0.450$) görüldü. Çalışma gruplarında vücut ağırlığı ve VKİ arasında ise istatistiki olarak önemli farklılık tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 1). Gruplar arasında HDL-kolesterol ($p=0.256$) değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 2). Öte yandan iki grup arasında TK ($p=0.009$), TG ($p=0.002$), LDL-kolesterol ($p=0.033$), CK-MB mass ($p < 0.001$) ve cTnI ($p < 0.001$) değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Obezite grubunda VKİ ile TK ($r=0.041$, $p=0.697$), TG ($r=0.111$, $p=0.294$), HDL-kolesterol ($r=0.034$, $p=0.750$), LDL-kolesterol ($r = -0.021$, $p=0.848$), CK-MB mass ($r=0.199$, $p=0.058$) ve cTnI ($r=0.062$, $p=0.559$) düzeyleri arasında korelasyon tespit edilemedi (Tablo 3).

Tablo 1. Gruplar arasında demografik ve antropometrik parametrelerin karşılaştırılması

<i>Parametreler</i>	<i>Obez (n=133)</i>	<i>Non-obez (n=126)</i>	<i>P</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	48.2 \pm 6.5	46.2 \pm 8.9	0.124
<i>Boy uzunluğu (cm)</i>	159.5 \pm 7.0	161.1 \pm 18.0	0.450
<i>Vücut ağırlığı (kg)</i>	98.5 \pm 13.5	70.4 \pm 15.6	0.001*
<i>VKİ (kg/m²)</i>	38.5 \pm 6.1	23.7 \pm 3.1	0.001*

*Sayısal veriler ortalama \pm SD şeklinde belirtilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda student t-testi kullanılmıştır.

Tablo 2. Gruplarda; TK, TG, HDL kolesterol, LDL kolesterol, CK MB mass ve cTnl değerlerinin karşılaştırılması.

<i>Parametreler</i>	<i>Obez (n=133)</i>	<i>Non-obez (n=126)</i>	<i>P</i>
<i>TK (mg/dL)</i>	208.4 ± 37.6	186.8 ± 32.9	0.009*
<i>TG (mg/dL)</i>	161.7 ± 73.6	128.8 ± 92.1	0.002*
<i>HDL (mg/dL)</i>	51.3 ± 17.0	47.5 ± 11.9	0.256
<i>LDL (mg/dL)</i>	124.1 ± 29.9	113.3 ± 24.8	0.033*
<i>CK-MB (ug/L)</i>	16.5 ± 9.5	5.9 ± 16.2	0.001*
<i>cTnl (ug/L)</i>	0.086 ± 0.53	0.066 ± 0.64	0.001*

*Sayısal veriler ortalama ± SD şeklinde belirtilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda student t-testi kullanılmıştır.

Tablo 3. Obezite grubunda VKİ ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.

<i>Parametreler</i>	<i>TK (mg/dL)</i>	<i>TG (mg/dL)</i>	<i>HDL (mg/dL)</i>	<i>LDL (mg/dL)</i>	<i>CK-MB (ug/L)</i>	<i>cTnl (ug/L)</i>
<i>VKİ (kg/m²)</i>	r= 0.041 P=0.697	r=0.111 P=0.294	r= 0.034 P=0.750	r= -0.021 P=0.848	r= 0.199 P=0.058	r= 0.062 P=0.559

*Varyasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson's korelasyon analizi kullanılmıştır.

4. Tartışma

Son araştırmalarda, küresel olarak 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu ve 650 milyonunun obez olduğunu bildirilmektedir. Fazla kilolu veya obez olmanın bir sonucu olarak yaklaşık 2,8 milyon ölüm raporlanmıştır. Abdominal obezite, KVH için ana risk

faktörlerinden biridir. Enerji yoğun gıdaların tüketilmesi (yani sağlıksız beslenme alışkanlıkları), hareketsiz yaşam tarzı, sağlık hizmetlerinin ve finansal desteğin olmaması nedeniyle, özellikle gelişmekte olan ülkeler yüksek obezite riski ve bunun olumsuz sonuçları (örneğin diyabet, iskemik kalp hastalığı vb.) ile karşı karşıya kalmaktadır (Ahirwar ve ark. 2019).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu belirlenmiştir (Altunkaynak ve ark. 2006).

Bugün dünyada aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, özellikle koroner kalp hastalığı ve iskemik inme erken ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalık çocukları, yetişkin kadınları ve erkekleri etkilemektedir. Avrupa'da 75 yaşından önce gerçekleşen tüm ölümlerin kadınlarda % 42, erkeklerde % 38'i kardiyovasküler nedenlidir. Türkiye'de kardiyovasküler risk bakımından yüksek riskli ülkeler arasında olduğu iddia edilmektedir (Helvacı ve ark. 2014).

TEKHARF çalışmasının kohortunu oluşturan 2350 kişinin değerlendirilmesinde, yetişkinlerimizde abdominal obezite; Apo B, insülin, CRP gibi önemli kardiyovasküler risk etmenlerini ve tip 2 diyabet sıklığını belirgin şekilde artırmakta, özellikle erkeklerde koroner morbidite ve mortaliteye bağımsız bir şekilde katkıda bulunduğu iddia edilmektedir (Keskin ve ark. 2005). Bizim çalışmamızda da obez grubun hem lipit profili testleri hem de kardiyak belirteçleri dikkat çekici seviyede yüksek çıkmıştır. Öte yandan TEKHAARF çalışmasında cinsiyet açısından ortaya çıkan farklılık bizim çalışmamızda tespit edilememiştir. Zira çalışmamızda cinsiyet faktörü obezite açısından ayrıca incelenmemiştir. Bu durum, çalışmamızda kısıtlılık olarak kabul edilebilir niteliktedir.

Çalışmamızda obez grubuna ait TK ve TG düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiki yönden anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.009$). Bazı araştırmacıların bulguları da bulgularımız ile uyum içindedir (Baskın ve ark. 2008; Kutlutürk ve ark. 2012; Söylemez ve ark. 2010).

Öte yandan; obez grubu HDL-kolesterol düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.256$). Benzer durum bazı araştırmacılar tarafından da tespit edilmiştir

(Pata ve ark. 2003). Ancak yapılan bazı araştırmalarda, bulgularımızın tersine, obez olgularda HDL-kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur (Baskın ve ark. 2008; etin ve ark. 2013). Yapılan araştırmalarda HDL kolesterol düzeyi farklılıklarında pek çok etkenin olabileceği, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve katılımcı sayısının bunlar arasında yer alabileceği belirtilmiştir (Yazar H. 2020).

Yine alışmamızda obez grubuna ait CK-MB mass ve cTnI düzeyleri kontrol grubumuza göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bulgularımızın bazı araştırmacıların bulguları ile uyum içinde olduğu görülmektedir (Reddy ve ark., 2004; Eijsvogels ve ark., 2012; Nudumele ve ark., 2014).

Sonuç

Sonuç olarak, obezite kardiyak belirteçler üzerinde anlamlı derecede yükseltici etkiye sahiptir. Öte yandan; obezite ve KVVH'lar birlikte düşünüldüğü zaman bu etkinin çok daha detaylı irdelenmesi, özellikle klinik açıdan önemlidir. Zira obezite, KVVH'lar başta olmak üzere pek çok hastalık için birinci derece de suçlanmaktadır. İlaveten, hem obezite hem KVVH'lar için yapılan etyolojik incelemelerde yaşam tarzının da sorgulanması, daha sağlıklı sonuçlara ulaşılmasına pozitif katkı sağlayacaktır.

ıkar atışması

Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar atışması yoktur.

Teşekkür

Bu alışma, Merve Yerli'nin Nisan 2015 yılında tamamlanan, "Obezite ve kardiyak belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi" başlıklı yüksek lisans tezinden uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Ahirwar R., Mondal PR. (2019). Prevalence of obesity in India: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*,13(1):318-321. doi: 10.1016/j.dsx.2018.08.032.
- Altunkaynak BZ., Özbek E. (2006). Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Van Tıp Dergisi*, 13 (4): 138 142.
- Antipatis, V. J., Gill, T. P. (2002). *Epidemiyoloji, Bölüm 1., International Textbook of Obesity*. 1. Baskı, John Wiley and Sons Ltd.
- Baskın, Y., Yiğitbaşı, T., Afacan, G., Bağbozan, G. (2008). İnsülin direnci olan erişkin obezlerde lipoprotein (a) ile lipid parametreleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6 (2):65 71.
- Çetin Ş., Muhtaroglu, S., Ketci, D. B., Hatipoğlu, N., Kurtoğlu, S. (2013). Obez çocuklarda malondialdehit seviyesi ve paraoksonaz 1 aktivitesinin değerlendirilmesi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22 (1): 64 69.
- De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol*. 14;22(2):681-703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681.
- Eijsvogels Thijs, M. H., Veltmeijer Matthijs, T. W., George, K., Hopman Maria, T. E., Thijssen Dick, H. J. (2012). The impact of obesity on cardiac troponin levels after prolonged exercise in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 112 (5): 1725 1732.
- Helvacı, A., Tipi, F. F., Belen, E. (2014). Obeziteye bağlı kardiyovasküler hastalıklar. *Ok Meydanı Tıp Dergisi*, 30 (1): 5 14.
- Kachur S., Lavie CJ., de Schutter A., Milani RV., Ventura HO. (2017). Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*, 108(3):212-228. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4.
- Keskin, S., Sayalı, E., Temeloğlu, E., Ekizoğlu, İ. (2005). Obezite ve inflamasyon, Türkiye klinikleri. *Journal of Medical Sciences*, 25: 636 641.
- Kutkutürk, F., Sertkaya, A. Ç., Azezli, A. (2012). Obez kadınlarda serum ferritin düzeyleri ve kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişki. *Çağdaş Tıp Dergisi*; 2 (2):82 86.
- Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction: a brief review. *Pathology Patterns Reviews*. 2002;118(suppl_1):S93-S99.
- Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nature medicine*. 2006;12(4):459- 465.
- Ndumele, C., Coresh, J., Lazo, M., Hoogeveen, R. C., Blumenthal, R. S., Folsom, A.R., Selvin, E., Ballantyne, C. M., Nambi, V. (2014). Obesity subclinical myocardial injury and incident heart failure. *Journal of Clinical Heart Failure*, 2 (6):600 607.
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., St-Onge, M. P., & American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council (2021). Obesity and Cardiovascular Disease:

A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), e984–e1010.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>

Reddy, GC., Ksumanjali, G., Sharada, AHR., Rao, P. (2004). Cardiac troponin T and CKMB mass Levels in Cardiac non cardiac disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19 (2): 91 94.

Seravalle G, Grassi G. (2017). Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*, 122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013.

Söylemez, N., Demirbağ, R., Sezen, Y., Yıldız, A., Akpınar, O. (2010). Vücut kitle indeksine göre leptin ve adiponektin seviyeleri ve bunların oksidatif parametrelerle ilişkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 10: 391 6.

Yazar H. (2020). Determination of Various Factors Affecting Blood Lipids. 2nd Edition, Lambert Academic Publicatishing (LAP), ISSN: 978-620-2-78666-9. Pp: 19-20.

Olgu Sunumu / Case Report

Geliş Tarihi / Received

:27/12/2021

Yayınlanma Tarihi/Published

:31/12/2021

Covid 19'da Kortikosteroid Tedavi Sonrasi Gelişen Invazif Pulmoner Aspergilloz

Muhammed Emin DEMİRKOL¹, MehmetBALCI², Emine AFŞİN¹, Lütfiye Nur UZUN³

1- Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu, Türkiye (Sorumlu Yazar: medemirkol@hotmail.com)

2- TC. Sağlık Bakanlığı Bolu İl Sağlık Müdürlüğü, Bolu, Türkiye

3- TC. Sağlık Bakanlığı Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Bolu, Türkiye

Bu Makaleyi Paylaş/
Share This Paper:



Öz

COVID-19 tedavi protokollerinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmasına rağmen bağışıklığın baskılması nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar ve invaziv pulmoner aspergillozis yönünden tartışılmaktadır. Bu çalışma COVID-19 tanısı almış iki olguda yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile ilişkili invaziv pulmoner aspergillozis olgusunu sunmak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada yer alan her iki olgu daha önce invaziv pulmoner aspergillozis yönünden risk faktörü olmayan, hipertansiyon tanısı almış ve herhangi bir bağımlılıkları bulunmayan genç erkek hastalardır.

Her iki olguda COVID-19 tedavisi süreçlerinde yüksek doz metilprednizolon tedavisi almış ve post-covid dönemde invaziv pulmoner aspergillozis enfeksiyonu gelişmiştir. Vakaların biri COVID-19 tanısının 81. ve IPA tanısının 26. gününde gelişen arrestin ardından yanıtız kardiyopulmoner resustasyon sonucunda exitus kabul edilirken, diğeri COVID-19 tanısının 58. ve IPA tanısının 19. gününde oksijen desteği ile taburcu edilmiştir. IPA COVID-19 tanılı ve immünosupresif tedavi gören hastalarda yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak düşünölmelidir. COVID-19 hastalarına uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanılması halinde IPA yönünden dikkatli olunması ve bu hastaların bu amaçla taranması endike olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Invaziv pulmoner aspergillozis, Kortikosteroidler.

Invasive Pulmonary Aspergillosis After Corticosteroid Treatment in Covid 19

ABSTRACT

Although corticosteroids are widely used in COVID-19 treatment protocols, they are discussed in terms of opportunistic infections and invasive pulmonary aspergillosis due to immune suppression. This study was conducted to present a case of invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose corticosteroid therapy in two cases diagnosed with COVID-19.

Both cases included in this study were young male patients who had no previous risk factor for invasive pulmonary aspergillosis, were diagnosed with hypertension, and did not have any addictions. Both cases received high-dose methylprednisolone treatment during the treatment of COVID-19 and invasive pulmonary aspergillosis infection developed in the post-covid period. One of the cases was accepted as exitus as a result of unresponsive cardiopulmonary resuscitation following the arrest that developed on the 81st day of the COVID-19 diagnosis and the 26th day of the IPA diagnosis, while the other was discharged with oxygen support on the 58th day of the COVID-19 diagnosis and the 19th day of the IPA diagnosis.

IPA should be considered as a life-threatening complication in patients diagnosed with COVID-19 and receiving immunosuppressive therapy. If long-term and high-dose corticosteroids are used in COVID-19 patients, it may be indicated to be careful in terms of IPA and to screen these patients for this purpose.

Keywords: COVID-19, Invasive pulmonary aspergillosis, Corticosteroids.

1. Giriş

Yeni bir tip koronavirüs olan SARS-CoV-2 dünya çapında hızla yayılmış ve bir pandemiye neden olmuştur (Klimke vd. 2020; Tay vd. 2020). 2019 yılının aralık ayından itibaren etkisini hala sürdüren virüsün üstesinden gelme çabaları, patojen biyolojisi, yayılma, önleme, tedavi ve bağışıklama hakkındaki bilgi eksiklikleri nedeniyle hala devam etmektedir (Lai ve Yu, 2020; Mohamed vd. 2020; Tay vd. 2020). Bu belirsiz süreçlerde hastalık ve ölüm oranları artarken, hastalardaki düzensiz bağışıklık yanıtı; bakterial, viral ve fungal gibi fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir (Huang vd. 2020; Klimke vd. 2020). Bu fırsatçı enfeksiyonlar arasında özellikle invazif pulmoner aspergilloz'un (IPA) artışı endişe yaratmaktadır (Alanio vd. 2020; Antinori vd. 2020; Fernandez vd. 2020; Rutsaert vd. 2020; van Arkel vd. 2020).

İnvazif pulmoner aspergilloz; yüksek mortalite ile seyreden, bağışıklığı baskılanmış konakçılarda yıkıcı hastalığa neden olabilen, hiyalin filamentöz fırsatçı bir küf mantar patojendir (Erdem vd. 2018; Koç vd. 2014; Prattes vd. 2020). Risk faktörleri arasında hematolojik maligniteler, transplantasyonlar, yoğun bakım ünitesinde kalış ve sistemik kortikosteroid uygulaması gibi immün sistem baskılanması bulunmaktadır (Falces-Romero vd. 2020; Hagiya vd. 2013; Huseynov vd. 2020).

COVID-19 tedavi protokollerinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kortikosteroidlerin rolü; bağışıklamayı baskılaması nedeniyle COVID-19 ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar ve IPA yönünden tartışılmaktadır (Cano vd. 2020). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kortikosteroid tedavisi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak IPA görüldüğü tespit edilmiştir. (Alanio vd. 2020; van Arkel vd. 2020; Wang vd. 2020). Steroid kullanımında bağışıklığı zayıflamış konakçılara IPA yönünden dikkat edilmelidir (Hagiya vd. 2013). Bu çalışma SARS- CoV-2 ile enfekte olan ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan iki olguda görülen IPA enfeksiyonlarının sunulması amacıyla yapılmıştır.

2. Olgu 1

Olgu 1; erkek hasta, 54 yaşında, öksürük, eklem ağrısı ve ateş şikayetleri olması nedeniyle nazofarengeal örnekleme ile alınan SARS-CoV RT-PCR testi pozitif gelmesi üzerine TC Sağlık

Bakanlığı tedavi algoritmasına göre Hidroksiklorokin 200 mg tablet 2x200 mg tablet (5 gün), Favipiravir 200 mg tablet oral 2 x 1600 mg yükleme (1 gün), 2 x 600 mg idame (4 gün) tedavisi başlanarak evde izolasyona alınmıştır. İzolasyonun dokuzuncu gününde öksürükte artış, dispne ve aşırı yorgunluk/halsizlik şikayetleriyle acil servise başvurmuş ve bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde buzlu cam alanlarının (Şekil 1a) görülmesiyle COVID-19 kliniğine yatırılmıştır. Öyküsünde hipertansiyon dışında özellik olmayan hastanın sigara, alkol ve madde bağımlılığı bulunmamaktaydı.

Oda havasında alınan arteryel kan gazında oksijen saturasyonu (SO₂) %75 olan hastaya rezervuarlı maske ile 15/dk'dan oksijen tedavisi başlandı. Hastanın favipiravir tedavisi 10 güne tamamlandı. Ayrıca metilprednizolon ortalama 40mg/gün (7 gün), enoksaparin profilaksi dozunda, azitromisin (ilk gün 500mg/gün, sonraki 4 gün 250 mg/gün) ve diğer destekleyici tedaviler başlandı. Hastaneye yatışının altıncı gününde akciğer grafisinde infiltrasyonlarında progresyon (Şekil 1b), hipoksemisinde derinleşme ve inflamasyon parametrelerinde artış olması nedeniyle (Tablo 1) ara yoğun bakım ünitesine alınarak yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi başlandı. Antibiyotik tedavisi piperasilin-tazobaktam ve linezolid olarak değiştirildi. Metilprednizolon ortalama 250 mg/gün (32 gün) verildi. Yatışının 39. gününde oksijen konsantratörü temin edilerek taburcu edildi.

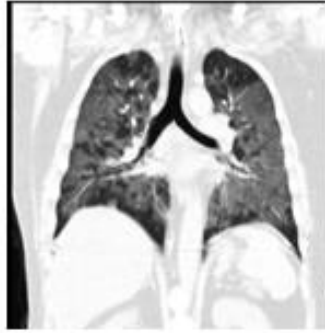
Post COVID 55. günde solunum sıkıntısının artması üzerine acil servise başvuran hastanın oda havasında alınan arter kan gazında SO₂ 70, ateş 36.7Co, nabız 88/dk, 30 solunum sayısı 30/dk ve tansiyon arteriyel 130/80 mmHg olarak ölçüldü. Çekilen bilgisayarlı tomografide her iki alt lobda daha belirgin olmak üzere multiple hava kisti ve sağ akciğer orta lobda kavite içerisinde fungus topu ile uyumlu dansite artışı izlenmesi üzerine (Şekil 1c) IPA ön tanısıyla interne edildi. İlgili klinikte, vorikonazol tedavisine (400mgx1 1gün, 200mgx1 2gün) başlandı. Ayrıca linezolid ve piperasilin-tazobaktam da eklendi. Takiplerinde cilt altı amfizem gelişen hastaya göğüs cerrahisi tarafından sol pektoral kas üzerine insizyon yapıldı. Cilt altı amfizemi artan ve masif hava kaçağı olan hasta üçüncü basamak sağlık kuruluşuna sevk edildi. Göğüs cerrahisi tarafından interne edilen hastaya pnömotoraks nedeniyle göğüs tüpü uygulandı. Amfizemi boşaltmak için cilt altı kesiler atıldı. Tedavisinde mevcut antibiyotik tedavisine meropenem eklendi. Hastanın vitallerinin

anestabil olması, dispne ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine yoğun bakım ünitesine devredildi. İdrar çıkışı azalan hasta hidrate edildi ayrıca iki ünite eritrosit süspansiyonu ve bir ünite taze donmuş plazma ile replase edildi. Hasta yoğun bakım yatışının dokuzuncu gününde endotrakeal entubasyon uygulandı. Genel durumu bozulan hasta inotrop destekli ve sedatize olarak takip edilirken, COVID-19 tanısının 81. ve IPA tanısının 26. gününde gelişen arrestin ardından yanıtız kardiyopulmoner resustasyon sonucunda exitus kabul edildi.

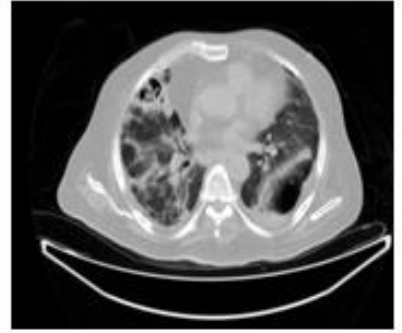
Şekil 1. Olgu 1 radyolojik görüntüleme



Şekil 1a



Şekil 1b



Şekil 1c

Tablo 1. Olgu 1 laboratuvar parametreleri

Parametre	PRC(+) 7. gün	PRC(+) 15. gün	PRC(+) 21. gün	PRC(+) 38. gün	PRC(+) 49. gün	PRC(+) 51. gün
Glukoz (70-99 mg/dL)	159	133	204	121	200	92
Üre (17-43 mg/dL)	35	53	57	26	36	22
Kreatinin (0.81-1.44 mg/dL)	0.79	0.87	0.64	0.44	0.61	0.48
AST (0-50 U/L)	39	82	71	28	32	26
ALT (1-50 U/L)	20	49	37	61	36	26
LDH (1-248 U/L)	618	1028	1940	494	428	277
Na (136-145 mmol/L)	139	138	138	139	130	137
K (3.5-5.1 mmol/L)	4.7	5.03	4.73	3.72	4.18	3.39
CRP (0-5 mg/L)	122.87	126.43	8.33	70.78	134.72	141.45
Troponin I (12.6-20.7 ng/L)	8.7	143.5	562.7	6.9	12.2	8.9
WBC (4.0-10.6 K/uL)	14.5	11.1	22.2	9.5	36.4	11.7
LYM (0.9-3.4 K/uL)	0.7	0.9	20.9	1.2	2.4	1.5
NEU (2-7.1 K/uL)	13.4	9.9	0.7	7.3	32.8	9.6
LYM% (25-46 K/uL)	5.1	7.8	94.0	12.7	6.5	12.8
NEU% (40-66 K/uL)	92.3	89.4	3.3	77.3	90.1	82.3
Prokalsitonin	1.07	0.33	0.09	0.10	1.46	-----

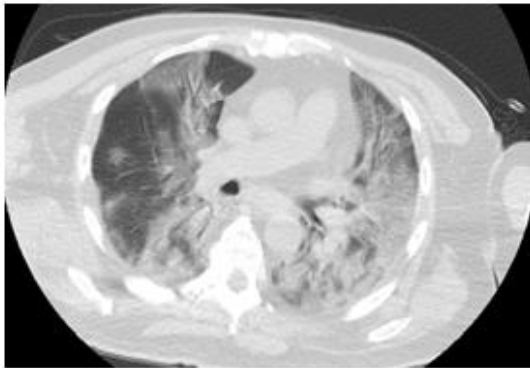
2.1. Olgu 2

Olgu 2; 57 yaşında, erkek hasta, öksürük, kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve ateş şikayetleri nedeniyle nazofarengeal örnekleme ile alınan SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olarak gelmesinin ardından TC Sağlık Bakanlığı tedavi algoritmasına göre, Hidroksiklorokin 200 mg tablet 2x200 mg tablet (5 gün) , Favipiravir 200 mg tablet oral 2 x 1600 mg yükleme (1 gün), 2 x 600 mg idame (4 gün) tedavisi başlanarak evde izolasyona alınmıştır. Olgu 2 evde izolasyonun yedinci gününde dispne ve aşırı yorgunluk/halsizlik şikayetleriyle acil servise

başvurdu. Öyküsünde hipertansiyon dışında özellik olmayan hastanın sigara, alkol ve madde bağımlılığı bulunmamaktaydı.

Hastanın muayenesinde ateş 36.5C°, solunum sayısı 27/dk, nabız 90/dk, tansiyon arteriyel 110/70 mmHg olup her iki orta ve alt zonda ralleri mevcuttu. oda havasında alınan arter kan gazında SO₂ %66 saptandı. Bilgisayarlı tomografide her iki hemitoraksta yaygın buzlu cam konsolidasyon alanları izlendi (Şekil 2a). Hastanın COVID-19 kliniğine yatışı yapıldı. Hastanın tedavisinde; favipiravir dozu 10 güne tamamlandı. Ayrıca metilprednizolon 80mg/gün (3gün) , enoksaparin profilaksisi ve destekleyici tedaviler eklendi. Hastanın yatışının üçüncü gününde hipoksinin derinleşmesi üzerine ara yoğun bakım ünitesine devredildi. Rezervuarlı maske ile 15/dk'dan oksijen desteği verildi. Moksifloksasin ve metilprednizolon 250mg/gün (27gün) tedavisi verildi. Yatışının Post-COVID 39. günde çekilen toraks BT'de; yaygın buzlu cam dansitesinde tutulum, sağ akciğer üst lobda konsolidasyon alanı fungus topu ile uyumlu görünüm izlendi (Şekil 2b). Hastanın tedavisine vorikonazol (200mgx4 1gün, 200mgx2 18gün) eklendi, metilprednizolon dozu azaltılarak kesildi. Oksijen konsantratörü temin edilerek COVID-19 tanısının 58. ve IPA tanısının 19. gününde oksijen desteği ile taburcu edildi. Hastanın laboratuvar bulguları tablo 2'de yer almaktadır.

Şekil 2. Olgu 2 radyolojik görüntüleme



Şekil 2a



Şekil 2b

Tablo 2. Olgu 2 laboratuvar parametreleri

Parametre	PRC(+)	PRC(+)	PRC(+)	PRC(+)	PRC(+)
	7. gün	15. gün	21. gün	38. gün	57. gün
Glukoz (70-99 mg/dL)	151	369	278	249	115
Üre (17-43 mg/dL)	59	54	41	26	14
Kreatinin (0.81-1.44 mg/dL)	0,95	0,69	0,49	0.45	0.43
AST (0-50 U/L)	168	86	185	77	50
ALT (1-50 U/L)	72	34	254	40	22
LDH (1-248 U/L)	532	480	393	363
Na (136-145 mmol/L)	136	130	124	131	132
K (3.5-5.1 mmol/L)	4,21	4,85	3,86	4.23	3.85
CRP (0-5 mg/L)	125,66	4,56	6,13	51.41	4.39
Troponin I (12.6-20.7 ng/L)	8,1	3,2	4,1	6.0
WBC (4.0-10.6 K/uL)	10,2	8,0	9.3	10.3	8.1
LYM (0.9-3.4 K/uL)	1.0	0,2	0.5	1.6	2.1
NEU (2-7.1 K/uL)	8,6	7,6	8.2	7.9	5.1
LYM% (25-46 K/uL)	10.0	3,0	5.9	15.7	26.0
NEU% (40-66 K/uL)	84,5	95,3	88.2	76.8	62.4
Prokalsitonin					

3. Tartışma

Bu çalışmada COVID-19 tanısı RT-PCR pozitifliği ile doğrulanmış iki vakada IPA olgusu sunulmuştur. Her iki olguda ortak özellikler sigara, alkol ve uyuşturucu gibi alışkanlıklarının olmaması, hipertansiyon hastası olmaları, RT-PCR test pozitifliğinin yedinci gününü takiben öksürük ve dispne şikayetleri ile hastaneye başvurmaları, ağır hipoksemi ile seyretmeleri yatışları boyunca yüksek doz metilprednizolon tedavisi uygulanması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen CRP düzeylerinde artış görülmesiydi.

Wuhan'dan gelen ilk bilgilerde COVID-19 hastalarında fungal ko-enfeksiyonların geliştiği bildirilmişti (Chen vd. 2020). COVID-19 ile ilişkili IPA hastalarında tanımlanan risk faktörleri arasında ileri yaş, lenfopeni, kronik solunum yolu hastalıkları, kortikosteroid tedavisi, antimikrobiyal tedavi, mekanik ventilatör veya sitokin fırtınası sayılabilir vd. 2021). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında gelişen IPA ile ilgili yakın zamanda yapılmış bir olgu sunumunda, kormorbid kronik hastalığı bulunan 70 yaşında erkek bir hastanın yoğun bakım ünitesinde tedavi gördüğü ve PCR (+) 14. günde IPA üremesi olduğu görülmüştür (Prattes vd. 2020). Yine başka bir çalışmada 85 yaşında erkek bir hastada yoğun bakım ünitesi kabulünün 26. gününde IPA pozitifliği (Fernandez vd. 2020). Bu çalışmada sunulan her iki olguda gençti ve IPA teşhisi postcovid süreçte koyulmuştu. Bu olgularda IPA için klasik risk faktörleri arasında yer alan sistemik kortikosteroid uygulaması önemliydi. COVID-19 tedavisinde etkisi tartışılan steroid kullanımının IPA için fırsat yaratmasının muhtemel olduğu düşünülmektedir.

COVID-19'un şiddetli formlarında kortikosteroidlerin mortaliteyi düşürebileceği ileri sürülse de ikincil bakteri veya mantar enfeksiyonu gelişimi ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin artması gibi nedenlerle tam olarak desteklememektedir (Veronese vd. 2020). Kortikosteroidlerin influenza pnömonili hastalarda yapılan bir meta analizde kortikosteroid kullanımının bakteriyal ve fungal ikincil enfeksiyonların alevlenmesi bildirmiştir (Ni vd. 2019). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da benzer şekilde kortikosteroid tedavisi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak IPA görüldüğü tespit edilmiştir (Alanio vd. 2020; van Arkel vd. 2020; Wang vd. 2020). IPA COVID-19 tanılı ve immünosupresif tedavi gören hastalarda yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olarak düşünülmelidir.

COVID-19 hastalarına uzun süreli ve yüksek doz kortikosteroid kullanılması halinde IPA yönünden dikkatli olunması ve bu hastaların bu amaçla taranması endike olabilir.

4. Sonuç

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımının IPA için fırsat yaratabileceği gösterilmeye çalışılmıştır. COVID-19 ve IPA ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Semptomlardaki benzerlikler ve fırsatçı enfeksiyon olarak IPA görülmesi bu alana daha fazla dikkat etmeyi gerektirmektedir. COVID-19'da IPA'nın gerçek insidansını, risk faktörlerini ve etkisini değerlendirmek için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Alanio, A., Dellière, S., Fodil, S., Bretagne, S. ve Mégarbane, B. (2020). Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e48–e49.
- Antinori, S., Rech, R., Galimberti, L., Castelli, A., Angeli, E., Fossali, T., ... Torre, A. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis complicating SARS-CoV-2 pneumonia: A diagnostic challenge. *Travel medicine and infectious disease*.
- Cano, E. J., Fonseca Fuentes, X., Corsini Campioli, C., O'Horo, J. C., Abu Saleh, O., Odeyemi, Y., ... Temesgen, Z. (2020). Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.054>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Wei, Y. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513.
- Erdem, İ., Doğan, M., KARAALI, R., OMAR, Ş. E. ve ARDIÇ, E. (2018). İnvaziv Aspergilloz Tedavisi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 6(2), 64–82.
- Falces-Romero, I., Ruiz-Bastián, M., Díaz-Pollán, B., Maseda, E., García-Rodríguez, J. ve Group, S. W. (2020). Isolation of *Aspergillus* spp. in respiratory samples of patients with COVID-19 in a Spanish Tertiary Care Hospital. *Mycoses*, 63(11), 1144–1148.
- Fernandez, N. B., Caceres, D. H., Beer, K. D., Irrazabal, C., Delgado, G., Farias, L., ... Stecher, D. (2020). Ventilator-associated pneumonia involving *Aspergillus flavus* in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Argentina. *Medical Mycology Case Reports*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.07.001>
- Hagiya, H., Kuroe, Y., Nojima, H., Sugiyama, J., Naito, H., Hagioka, S., ... Murase, T. (2013). Co-infection with invasive pulmonary aspergillosis and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after corticosteroid therapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(2), 342–347.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497–506. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huseynov, R., Javadov, S., Kadyrova, H., Karaltı, İ., Taqıyev, B., Asgarova, S. ve Hashımova, L. (2020). Diagnostic Significance of *Aspergillus* Species Isolated from Clinical Specimens. *Mantar Dergisi*, 11(1), 94–100.
- Klimke, A., Hefner, G., Will, B. ve Voss, U. (2020). Hydroxychloroquine as an aerosol might markedly reduce and even prevent severe clinical symptoms after SARS-CoV-2 infection. *Medical hypotheses*, 142, 109783.
- Koç, C., Otan, E. ve Hopoğlu, S. M. (2014). Karaciğer Nakli Sonrası Mortal Seyreden Bir Fırsatçı Enfeksiyon: İnvaziv Aspergilloz, 3, 817–820.
- Lai, C.-C. ve Yu, W.-L. (2020). COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*.
- Machado, M., Valerio, M., Álvarez-Uría, A., Olmedo, M., Veintimilla, C., Padilla, B., ... Ruiz-Serrano, M. J. (2021). Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: An expected new entity. *Mycoses*, 64(2), 132–143.
- Mohamed, A., Rogers, T. R. ve Talento, A. F. (2020). COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Journal of Fungi*, 6(3), 115.
- Ni, Y.-N., Chen, G., Sun, J., Liang, B.-M. ve Liang, Z.-A. (2019). The effect of corticosteroids on mortality of

- patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*, 23(1), 1–9.
- Prattes, J., Valentin, T., Hoenigl, M., Talakic, E., Reisinger, A. C. ve Eller, P. (2020). Invasive pulmonary aspergillosis complicating COVID-19 in the ICU - A case report. *Medical Mycology Case Reports*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.05.001>
- Rutsaert, L., Steinfors, N., Van Hunsel, T., Bomans, P., Naesens, R., Mertes, H., ... Van Regenmortel, N. (2020). COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *Annals of Intensive Care*, 10, 1–4.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. ve Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374.
- van Arkel, A. L. E., Rijnstra, T. A., Belderbos, H. N. A., Van Wijngaarden, P., Verweij, P. E. ve Bentvelsen, R. G. (2020). COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(1), 132–135.
- Veronese, N., Demurtas, J., Yang, L., Tonelli, R., Barbagallo, M., Lopalco, P., ... Smith, L. (2020). Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature . *Frontiers in Medicine* . <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00170> adresinden erişildi.
- Wang, J., Yang, Q., Zhang, P., Sheng, J., Zhou, J. ve Qu, T. (2020). Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Critical Care*, 24, 1–4.