T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANISI İLE YOĞUN BAKIMDA İZLENEN HASTALARDA GÖRÜLEN ADVERS OLAYLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖZGE GÜNER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 TANISI İLE YOĞUN BAKIMDA İZLENEN HASTALARDA GÖRÜLEN ADVERS OLAYLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖZGE GÜNER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. NİL HOCAOĞLU AKSAY

İZMİR-2021

İÇİNDEKİLER

		Sayfa no
I.	TABLO LİSTESİ	i
II.	ŞEKİL LİSTESİ	iii
III.	KISALTMALAR	iv
IV.	TEŞEKKÜR	vi
1.	ÖZET	1
2.	SUMMARY	4
3.	GİRİŞ VE AMAÇ	6
4.	GENEL BİLGİLER	8
	4.1. Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19)	8
	4.1.1. Genel bilgiler	8
	4.1.2 COVID-19 tanısı	8
	4.1.3. COVID-19 tedavisi	10
	4.1.3.1. Hidroksiklorokin	12
	4.1.3.1.1. Hidroksiklorokin kullanım endikasyonları	12
	4.1.3.1.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri	12
	4.1.3.1.3. COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokinin yeri	13
	4.1.3.1.4. Hidroksiklorokin ile ilişkilendirilen advers olaylar	13
	4.1.3.2. Tosilizumab	15
	4.1.3.2.1. Tosilizumab kullanım endikasyonları	15
	4.1.3.2.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri	15
	4.1.3.2.3. COVID-19 tedavisinde tosilizumabın yeri	15
	4.1.3.2.4. Tosilizumab ile ilişkilendirilen advers olaylar	16
	4.1.3.3. Favipiravir	17
	4.1.3.3.1. Favipiravir kullanım endikasyonları	17
	4.1.3.3.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri	17
	4.1.3.3.3. COVID-19 tedavisinde favipiravirin yeri	17
	4.1.3.3.4. Favipiravir ie ilişkilendirilen advers olaylar	18
	4.1.3.4. Konvelesan plazma	19
	4.1.3.4.1. Konvelesan plazma kullanım endikasyonları	19
	4.1.3.4.2. Etki mekanizması	19
	4.1.3.4.3. COVID-19 tedavisinde konvelesan plazmanın yeri	20
	4.1.3.4.4. Konvelesan plazma ile ilişkilendirilen advers olaylar	20

4.2. COVID-19 Tedavisi ve Farmakovijilans 21
4.3. COVID-19 Tedavisi ve Maliyet 22
5. GEREÇ VE YÖNTEM 24
5.1. Araştırma Tasarımı 24
5.2. Araştırma Yöntemi 24
5.3. Veri Kaydı 25
5.4. Verilerin Değerlendirilmesi 26
5.4.1. Advers olayların saptanması ve şiddetinin belirlenmesi 26
5.4.2. Advers olaylar ile tedavi arasında nedensellik ilişkisinin kurulması 26
5.4.3. Tedavi ile nedensellikilişkisi kurulan advers olayların önlenebilirliğinin belirlenmesi 27
5.4.4. Advers ilaç reaksiyonlarının tedavisinin doğrudan tıbbi maliyetlerinin değerlendirilmesi 28
5.5. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler 29
5.6. İstatitiksel Analiz 29
6. BULGULAR 30
6.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 30
6.2. Favipiravir Kullanan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar 33
6.2.1. Favipiravir kullanımı ve hematolojik advers olaylar 34
6.2.2. Favipiravir kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar 36
6.2.3. Favipiravir kullanımı ve renal advers olaylar 39
6.2.4. Favipiravir kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar 40
6.2.5. Favipiravir kullanımı ve pankreatik advers olaylar 42
6.2.6. Favipiravir kullanımı ve diğer advers olaylar 43
6.3. Konvelesan Plazma Kullanılan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar 44
6.3.1. Konvelesan plazma kullanımı ile gelişen advers olaylar 46
6.4. Hidroksiklorokin Kullanan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar 46
6.4.1. Hidroksiklorokin kullanımı ve hematolojik advers olaylar 47
6.4.2. Hidroksiklorokin kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar 49
6.4.3. Hidroksiklorokin kullanımı ve renal advers olaylar 52

6.4.4. Hidroksiklorokin kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar 53
6.4.5. Hidroksiklorokin kullanımı ve pankreatik advers olaylar 55
6.4.6. Hidroksiklorokin kullanımı ve diğer advers olaylar 56
6.5. Tosilizumab Kullanan Hastalaın Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar 57
6.5.1. Tosilizumab kullanımı ve hematolojik advers olaylar 58
6.5.2. Tosilizumab kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar 59
6.5.3. Tosilizumab kullanımı ve renal advers olaylar 62
6.5.4. Tosilizumab kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar 63
6.5.5. Tosilizumab kullanımı ve pankreatik advers olaylar 65
6.5.6. Tosilizumab kullanımı ve diğer advers olaylar 66
6.6. COVID-19 Endikasyonu ile Favipiravir, Konvelesan Plazma, Hidroksiklorokin ve Tosilizumab Kullanımına Bağlı Advers Reaksiyonları ve Risk Faktörleri 66
6.7. Maliyet 68
6.7.1. Hastalarda Tıbbi Doğrudan Maliyeti Oluşturan Birimler 68
7. TARTIŞMA 73
8. KISITLILIKLAR 85
9. SONUÇ VE ÖNERİLER 85
10. KAYNAKLAR 87
11. EKLER 101

I. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. T.C Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Rehberi'ne göre tanı kriterleri

Tablo 2. COVID-19'da denenen deneysel tedaviler ve etki mekanizmaları

Tablo 3. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Rehberi'ne göre erişkin tedavi önerileri

Tablo 4. Olguların yaş dağılımı

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Tablo 6. COVID-19 tedavisi ve cinsiyet dağılımı

Tablo 7. Favipiravir kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 8. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların şiddeti ve nedensellik ilişkisi

Tablo 9. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrasındaki hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 10. Favipiravir kullanan hastalarda görülen hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri

Tablo 11. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları

Tablo 12. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen renal sistem ilişkili laboratuvar bulguları

Tablo 13. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Tablo 14. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları

Tablo 15. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Tablo 16. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları

Tablo 17. Konvelesan plazma kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 18. Hidroksiklorokin kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 19. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların şiddeti ve nedensellik ilişkisi

Tablo 20. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen laboratuvar bulguları

Tablo 21. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda görülen hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri

Tablo 22. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları
Tablo 23. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen renal sistem ilişkili laboratuvar bulguları
Tablo 24. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi
Tablo 25. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ilişkili laboratuvar bulgularının karşılaştırılması
Tablo 26. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi
Tablo 27. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları
Tablo 28. Tosilizumab kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri
Tablo 29. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar bulguları
Tablo 30. Tosilizumab kullanan hastalarda saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri
Tablo 31. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları
Tablo 32. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi
Tablo 33. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar bulguları
Tablo 34. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi
Tablo 35. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları
Tablo 36. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları
Tablo 37. Advers ilaç reaksiyonları ile risk faktörlerinin dağılımı
Tablo 38. Hastaların yatış süresi boyunca tıbbi doğrudan maliyetlerini oluşturan bileşenler
Tablo 39. Maliyet ile ilişkili değişkenlerin ikili karşılaştırılması

II. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta akış şeması

Şekil 2. Çalışma popülasyonunda saptanan advers ilaç reaksiyonlarının dağılımı

Şekil 3. Tıbbi doğrudan maliyet bileşenlerinin dağılımı

III. KISALTMALAR

COVID: Koronavirüs hastalığı

NCI-CTCAE: Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar Ortak Terminolojisi

WHO-UMC: Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Merkezi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ADR: Advers ilaç reaksiyonları

TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi

SARS-COV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronaviüs-2

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

MERS: Ortadoğu Solunum Sendromu

SARS: Ağır Akut Solunum Sendromu

COVID-19: Koronavirüs-2019 hastalığı

ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu

NF: Nazofarengeal sürüntü

OF: Orofarengeal sürüntü

BT: Bilgisayarlı tomografi

RCT: Randomize kontrollü çalışma

ACE-2: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2

IFN: İnterferon

TNF: Tümör nekroz faktör

JAK: Janus Kinaz Ailesi

IL: İnterlökin

TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

Tmax: Tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi

EMA: Avrupa İlaç Ajansı

CRP: C-reaktif protein

ESR: Eritrosit sedimentasyon oranı

RDRp: RNA polimeraz

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

GGT: Gama glutamil transferaz

ALP: Alkalen fosfataz

WBC: Lökosit sayısı

NEU: Mutlak nötrofil sayısı

HGB: Hemoglobin sayısı

PLT: Trombosit sayısı

TL: Türk Lirası

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans

EKG: Elektrokardiyografi

SD: Standart sapma

OAT: Organik anyon transporter

URAT: Ürat anyon transporter

LDH: laktat dehidrogenaz

FAERS: FDA Advers Olay Raporlama Sistemi

IV. TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen aileme, hep yanımda olan ve asistanlık sürecinde de tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, sevgisini ve desteğini her koşulda yanımda hissettiğim sevgili eşim Nurkan Alper Güner'e;

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince güleryüzü ve neşesiyle her konuda bana yardımcı olan, desteğini her zaman hissettiğim ve bilgisiyle bana örnek olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay olmak üzere; mesleki gelişimimde büyük katkısı olan Prof. Dr. Nergiz Durmuş'a ve beni yetiştiren Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Tez çalışmamda içten yardım ve katkıları için Prof. Dr. Ali Necati Gökmen, Prof. Dr. Reyhan Uçku ve Uz. Dr. Ferhan Demirer Aydemir'e;

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve çok şey paylaştığım birbirinden değerli asistan dostlarıma;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Özge Güner-İzmir 2021

1. ÖZET

COVID-19 Tanısı İle Yoğun Bakımda İzlenen Hastalarda Görülen Advers Olayların Değerlendirilmesi

Özge GÜNER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

AMAÇ

Bu araştırmada birincil amaç; 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile izlenen hastalarda görülen advers olayların insidansının, şiddetinin, önlenebilirliğinin ve risk faktörlerinin araştırılmasıdır. İkincil amaç; 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile izlenen hastaların tıbbi doğrudan maliyetlerinin değerlendirilmesi ve başta advers ilaç reaksiyonları olmak üzere etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

YÖNTEM

COVID-19 hastalığı tedavisine bağlı gelişen advers olay bilgilerinin ve maliyetlerinin tıbbi kayıtlardan geriye yönelik olarak değerlendirildiği retrospektif kohort araştırmada; favipiravir, konvelesan plazma, hidroksiklorokin ve tosilizumab kullanımı sırasında gelişen advers olayların şiddeti, tedavi ile nedensellik ilişkisi, önlenebilirliği değerlendirildi ve nedensellik ilişkisi saptanan advers ilaç reaksiyonlarına etki eden risk faktörleri belirlendi. Advers olayların şiddeti "Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar Ortak Terminolojisi (CTCAE) 5.0", tedavi ile nedensellik ilişkisi "Düya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Mekezi (WHO-UMC) Nedensellik Sınıflaması" ve "Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Kriterleri", önlenebirliği ise "Shumock ve Thornton Kriterleri" kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca, olguların tıbbi doğrudan maliyetleri hesaplandı, maliyet bileşenleri incelendi ve tıbbi doğrudan maliyetlere etki eden faktörler belirlendi. Veriler, SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) programına kaydedildi. İstatistiksel analizde bağımlı gruplarda t-testi, Wilcoxon işaretli sıralar testi, bağımsız gruplarda t-testi, ki-kare ve lojistik regresyon yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Araştırmaya 205 kişi dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 70.3 ± 13.6 (28-97) yıl olarak saptandı. Olguların 68'i (%33.2) kadın, 137'si (%66.8) erkek ve kadın/erkek oranı 0.49 idi. Olguların %68.3'ünün 65 yaş ve üzeri olduğu belirlendi. 173 hastada (%84.4) en az bir eşlik eden hastalık bulunduğu tespit edildi. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon iken, onu diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi. Hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi 4.1 ± 2.3 (0-15) olarak hesaplandı. Olgularda kullanılan COVID-19 tanı yöntemleri değerlendirildiğinde; en sık (176 hasta, %85.9) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile, 29 hastada (%14.1) ise radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile tanı konulduğu tespit edildi. Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 18.6 ± 12.6 (4-91) gün, yoğun bakımda kalış süresi ise 11.0 ± 9.4 (0-79) gün idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %84.4'üne favipiravir, %30.7'sine konvelesan plazma, %20.9'una hidroksiklorokin ve %10.7'sine tosilizumab tedavisi uygulandığı saptandı. COVID-19 tanısı ile tedavi alan tüm hastalarda advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) dağılımı değerlendirildiğinde; 205 hastanın 38'inde (%18.5) hepatobiliyer, 3'ünde (%1.5) renal, 1'inde (%0.5) immun sistem, 1'inde (%0.5) kardiyovasküler sistem, 1'inde (%0.5) gastrointestinal sistem, 1'inde (%0.5) pankreatik ve 1'inde (%0.5) hematolojik sistem ilişkili advers reaksiyonlar görüldüğü tespit edildi. Toplam 44 (%21.5) hastada advers ilaç reaksiyonu tespit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu mevcut idi. Çok değişkenli analiz sonrası erkeklerde advers ilaç reaksiyonu olasılığının, kadınlardan 2.49 kat (%95 GA 1.01-5.00) daha fazla olduğu belirlendi. Hastaların toplam tıbbi doğrudan maliyetlerinin %44.1'ü pandemi bakım hizmetleri, %39.1'i yatak maliyetleri, %9.9'u hastaya uygulanan ilaç maliyetleri, %2.5'i labotaruvar maliyetleri, %2.2'si hastada kullanılan malzemelerin maliyetleri, %1.3'ü hastaya uygulanan kan bileşenleri, %0.5'i görüntüleme maliyetleri, %0.2'si ameliyat giderleri, %0.1'i konsültasyon maliyeti ve %0.1'i poliklinlik muayene maliyetlerinden oluştuğu belirlendi.

SONUÇ

COVID-19 hastalığında advers ilaç reaksiyonu insidansı ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu araştırmada; Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde tedavi gören hastalarda advers olaylar detaylı olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız, yeni uygulanan ve sık sık güncellenen COVID-19 tedavisine ilişkin advers olayların öngörülmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca, saptanan advers ilaç reaksiyonlarının hiçbirinin Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'a bildirilmediğinin ve kayıt altına alınmadığının tespit edilmesi klinisyenler, klinik farmakologlar

ve toksikologların birlikte çalışması gerektiği ihtiyacını göstermektedir. COVID-19, ülkelerin ekonomisi ve sağlık sistemi üzerine ciddi bir mali yük oluşturmaktadır ve literatürde bu konudaki veriler son derece kısıtlıdır. Bu araştırmada, COVID-19 hastalarının tıbbi doğrudan maliyetleri ve bileşenleri detaylı olarak ele alınmıştır. Araştırmamız bu yönleriyle literatüre katkı sağlayacaktır.

2. SUMMARY

Evaluation of Adverse Events in Hospitalized Patients with COVID-19

Özge GÜNER, Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Pharmacology, Izmir, Turkey.

OBJECTIVE

The primary aim of this study is to investigate the incidence, severity, preventability, and risk factors of adverse events in hospitalized patients with COVID-19 in Dokuz Eylul University between March 11, 2020, and February 11, 2021.

The secondary aim of this study is to investigate the direct medical cost of the hospitalized patients with COVID-19 and to determine risk factors, especially in terms of adverse drug reactions.

METHOD

In this retrospective cohort study, adverse events related to the favipiravir, convalescent plasma, hydroxychloroquine, and tocilizumab treatment, and the direct medical costs of the hospitalized patients with COVID-19 were evaluated**.** After determining the adverse event of each patient, the severity, causality, and preventability of each adverse events were classified. In this study the severity of adverse event was determined using The Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0 (CTCAE); the preventability of adverse event was determined using Shumock and Thornton Criteria; the causality of adverse event was determined using both the World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC), and Naranjo Probability Scale. The direct medical costs of the patients were calculated and components of these costs were determined. The data recorded to SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) program and independent, dependent t-test, Wilcoxon signed-rank test, chi-square test, and logistic regression analysis were used for statistical analysis.

RESULTS

Two hundred five patients were included in the study. The mean age of cases was 70.3 ± 13.6 (28-97) years. Of the patients in this study, 66.8 %were male, and majority (68.3%) were elderly (≥ 65 years). There were %84.4 of them who had underlying basic disease (most common; hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease). The mean Charlson Comorbidity

Index was 4.1 ± 2.3 (0-15). Of the 205 patients, 176 (85.9%) patients were diagnosed with using polymerase chain reaction (PCR) and 29 (14.1%) diagnosed according to radiologic imaging and clinical status. The length of hospital stay was 18.6 ± 12.6 (4-91) days, and the length of intensive care unit stay was 11.0 ± 9.4 (0-79) days. Of the 205 patients, 84.4% were treated with favipiravir, 30.7% were treated with convalescent plasma, 20.9% were treated with hydroxychloroquine, and 10.7% were treated with tocilizumab. The incidence rate of adverse drug reactions was 21.5%. Hepatobiliary sistem-related adverse drug reactions (18.5%) were the most frequent, followed by renal system (1.5%), immune system (0.5%), cardiovascular system (0.5%), and gastrointestinal system (0.5%). Some patients had more than one system-related adverse drug reaction. Multivariate analysis showed that adverse drug reactions were 2.49 times higher in the male sex (95% CI 1.01-5.00). Total medical direct costs consisted of pandemic care services (44.1%), hospitalization (39.1%), drug usage (9.94%), laboratory (2.5%), material usage (2.2%), blood components (1.3%), imaging (0.5%), surgery (0.2%), consultation (0.1%), and examination (0.1%).

CONCLUSION

There is a lack of information about adverse drug reaction in COVID-19 patients. In this study, adverse events were evaluated in detail in COVID-19 patients. Our results may contribute to the prediction of adverse events related to COVID-19 treatment. Additionally, the fact that none of the detected adverse drug reaction were reported to the Turkish Pharmacovigilance Center (TUFAM) indicates the need for clinicans, clinical pharmacologists, and toxicologists to work together. COVID-19 places a serious financial burden on the economy and health system of countries and also, the data was on this subject are extremely limited in the literature. In this study, the medical direct costs and components of COVID-19 patients were discussed in detail. We think that this study will contribute to the literature with these aspects.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni olgularında artış olduğunu bildirmiştir. Ardından, "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronaviüs-2 (SARS-COV-2) olarak adlandırılan, daha önce tespit edilmemiş bir koronavirüs tipinin bu pnömoni vakalarına sebep olduğu belirlenmiştir (1). Hastalık, "Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19)" olarak isimlendirilmiş ve ülkemizde de ilk olgunun görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (2).

SARS-COV-2'nin kesin kaynağına ilişkin bilgiler net değildir. Damlacık yoluyla bulaştığı, bulaştırıcılığın semptomların başlamasından 1-2 gün önce başladığı ve 7-10 güne kadar devam ettiği düşünülmektedir (3). Hastaların %80'inin asemptomatik ya da hafif semptomlarının olduğu, %5'inde ise yoğun bakım ihtiyacı gerektirebilen akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), septik şok veya çoklu organ yetmezliği gelişebildiği bildirilmektedir (4).

COVID-19'da henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Daha önce başka hastalıklarda onay alan hidroksiklorokin, tosilizumab, favipiravir, remdesevir gibi ilaçlar ve konvelesan plazma gibi ilaç dışı tedaviler deneysel olarak uygulanmaktadır. Ülkelerin büyük bir kısmında tedavi rehberleri oluşturulmuş ve tedaviler hakkında bilgiler güncellendikçe, bu rehberler de güncellenmektedir. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı da aralıklı olarak tedavi rehberlerini güncellemektedir. Bu rehberlerde uygulanması önerilen ilaçlardan bazıları favipiravir, hidroksiklorokin ve tosilizumabdır. Hidroksiklorokin, 9 Ekim 2020 tarihinde yayınlanan erişkin hasta tedavi rehberinden çıkarılmıştır (5). Bu ilaçlar dışında hastanın klinik durumuna göre konvelesan plazma da uygulanabileceği erişkin tedavi rehberinde belirtilmektedir.

COVID-19 hastalığında, daha önce insanlarda tespit edilmemiş SARS-COV-2 virüsünün tanımlanması, neden olduğu COVID-19 hastalığının çok sayıda farklı klinik bulgu gösterebilmesi ve bilinen etkili bir ilacın olmaması nedeniyle tedavi yönetimi oldukça zordur (6). Ayrıca, COVID-19 pandemisinde acil olarak etkili bir tedavi geliştirilmesi ihtiyacının, ilaçların güvenliliğine daha az dikkat edilmesine neden olmuş olabileceği belirtilmektedir (7). Örneğin; pandeminin başlangıcında hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonunun mortaliteyi azalttığına dair çalışmaların yayınlanması sonrası birçok ülkede bu ikili tedavi uygulanmaya başlamıştır. Fakat kısa bir süre sonra, bu kombinasyonun özellikle kardiyak yan etkilere neden olarak ölümcül olabileceği bildirilmiştir (8–10). Favipiravir ise Japonya'da

influenza tedavisi için onay alan bir ilaçtır fakat klinik kullanımı bulunmaması nedeniyle güvenlilik verileri çok kısıtlıdır. COVID-19 hastalarında uygulanan ilaç ve ilaç dışı tedavilerin güvenlilik verileri ile birlikte advers ilaç reaksiyonları henüz yeterince değerlendirilmemiştir. Ancak yapılan gözlemsel çalışmaların sonucu, bu popülasyonda advers ilaç reaksiyonlarının yüksek olduğunu göstermektedir (1).

COVID-19 hastalığı, tüm dünyada hızla yayılarak sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük oluşmasına neden olmaktadır. Advers ilaç reaksiyonlarının da sağlık maliyetlerinde artışa neden olabildiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda advers ilaç reaksiyonlarının hastane başvurularında artışa neden olduğu, hastane kalış süresinde uzamaya neden olarak sağlık sistemi üzerine ekonomik yük oluşturduğu belirtilmektedir (11). Ancak yaptığımız literatür araştırmasında, COVID-19 hastalarında gelişen advers ilaç reaksiyonları ve maliyet verileri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu araştırmada;

- *Birincil amaç:* 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile izlenen hastalarda görülen advers olayların insidansının, şiddetinin, önlenebilirliğinin ve risk faktörlerinin araştırılmasıdır.
- *İkincil amaç:* 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile izlenen hastaların tıbbi doğrudan maliyetlerinin değerlendirilmesi ve başta advers ilaç reaksiyonları olmak üzere etki eden faktörlerin belirlenmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koronavirüs-2019 Hastalığı (COVID-19)

4.1.1. Genel bilgiler

Koronavirüsler insanlarda ve hayvanlarda solunum yolu hastalıklarına sebep olabilen patojenlerdir. Birçok alt türü bulunmaktadır. İnsanlarda, hafif şiddette solunum yolu hastalığı yapabildiği gibi bazı alt türleri "Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS)" ve "Ağır Akut Sonum Sendromu (SARS)" gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına da sebep olabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakalarında artış olduğunu bildirmiştir ve 7 Ocak 2020'de etken olarak daha önce insanlarda tespit edilmemiş bir koronavirüs izole edildiği rapor edilmiştir (4). Tanımlanan virüsün güncel adı, "Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-COV-2)" olarak bildirilmiştir ve sebep olduğu hastalık "Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19)" olarak adlandırılmıştır. COVID-2019, ülkemizde ilk olgunun görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (2). Pandemi ilan edilmesi sonrası ülkeler salgın hızının yavaşlatılması için çeşitli önlemler almasına rağmen, COVID-19 halk sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. DSÖ verilerine göre; Temmuz 2021 itibariyle tüm dünyada yaklaşık 185.000.000 kişiye COVID-19 tanısı konduğu ve yaklaşık 4.000.000 ölüm raporlandığı, Türkiye'de ise yaklaşık 5.500.000 kişinin enfekte olduğu ve 50.000 civarında ölüm gerçekleştiği bildirilmektedir (12).

4.1.2. COVID-19 tanısı

SARS-COV-2'nin zoonotik kaynaklı olduğu düşünülmekle birlikte, kesin kaynağına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hastalığın, hasta bireylerin öksürme, hapşırma, konuşma gibi yollarla etrafa saçılan damlacıklarla bulaştığı düşünülmektedir. Ayrıca, damlacıkların bulunduğu yüzeylere temas sonrası yüze, ağıza, göze veya buruna temas sonucu bulaş olabilmektedir. Hastaların bulaştırıcılık süresi netlik kazanmamıştır. Bulaştırıcılığın semptomların gelişmesinden 1-2 gün önce başlayıp, semptom gelişmesi sonrası 7-10 gün kadar devam ettiği, 10 günden sonra bulaştırıcı olunmadığı düşünülmektedir (3). Ek olarak, asemptomatik hastaların bulaştırıcı olabildiği bilinmektedir (13,14). Hastaların yaklaşık %80'inin asemptomatik ya da hafif semptomları olduğu, %5'inde ise akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), septik şok veya çoklu organ yetmezliği gelişerek yoğun bakımda yatış ihtiyacının olduğu belirtilmektedir (4).

Asemptomatik dönemde bulaştırıcı olunabilmesi nedeniyle COVID-19 hastalığını erken tanımaya yönelik DSÖ gibi uluslararası kuruluşlar ve ülkelerin sağlık bakanlıkları tarafından ulusal rehberler hazırlanmakta ve COVID-19 ile ilgili yeni bilgiler elde edildikçe güncellenmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Rehberi'ne göre; Tablo 1'da belirtilen A veya B veya C veya D durumlarından en az birinin olması, olası COVID-19 hastalığını düşündürmelidir (15). Kesin olgu ise, olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-COV-2'nin izole edilmesiyle belirlenmektedir.

Tablo 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Rehberi'ne göre tanı kriterleri

A	**B**	**C**	**D**
Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE	Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE	Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE	Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden	Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE	
Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temaslısının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü		Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması	

** SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği.*

SARS-COV-2'nin izole edilmesi için üst ve alt solunum yolu örnekleri kullanılabilmektedir. Üst solunum yolu örnekleri için; nazofarengeal sürüntü (NF), orofarengeal sürüntü (OF), kombine sürüntü (NF+OF), orta-burun sürüntü örneği ve ön burun sürüntü örneği alınabilmektedir. Alt solunum yolu örneği olarak bronkoalveolar lavaj, trakeal aspirat ve plevral sıvı kullanılabilmektedir.

Tanı amaçlı radyolojik görüntüleme (bilgisayarlı tomografi, BT) erken dönemde klinik bulguları desteklemek için kullanılabilmektedir.

4.1.3. COVID-19 tedavisi

COVID-19 tedavisinde etkililiği kanıtlanmış bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından COVID-19 endikasyonunda kullanılmak üzere remdesevir ve tosilizumab etkin maddelerine onay verilmiştir ancak, bu iki ilacın etkililiği konusunda çalışmalar devam etmektedir. Başka hastalıklarda onay almış hidroksiklorokin, kolşisin, tosilizumab gibi ilaçlar ve remdesevir, favipravir, yüksek doz C vitamini gibi deneysel tedaviler COVID-19'da çalışılmaya devam edilmektedir. Bu tedavilerin etkililiği ve güvenliliğini belirlemede randomize kontrollü çalışmaların (RCT) yapılması altın standart yöntemdir. Ancak, pandemi döneminde klinik çalışma yapmanın çeşitli zorlukları bulunmaktadır. Örneğin; randomizasyonun nasıl yapılacağı ve kritik bir hastada deneysel bir tedavi uygulanması sorun oluşturmaktadır (16). Ayrıca, COVID-19 pandemi sürecinde başlanan birçok RCT hala devam etmektedir. Ancak ilaçların etkililik ve güvenliliği hakkında bilgiler hala yetersizdir. COVID-19 tedavi yönetiminde kullanılan deneysel tedaviler ve etki mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilim Kurulu düzenli toplantılar yaparak erişkin ve çocuk hastalarda tedavi yönetimi ile ilgili ulusal rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler mevcut literatüre göre güncellenmektedir. Örneğin hidroksiklorokin; 2020 Ekim ayına kadar rehberde yer almaktayken, 9 Ekim 2020 tarihinde güncellenen erişkin tedavi rehberinden çıkartılmıştır (5). Güncel erişkin tedavi rehberine göre ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında, ayaktan izlenecek komplike olmayan veya hafif-orta şiddette pnömoni olan ve yatış endikasyonu bulunan COVID-19 olgularında tedavi önerileri Tablo 3'te verilmiştir. Rehberde ayrıca ağır pnömoni, ARDS, sepsis, septik şok ve makrofaj aktivasyon sendromu gelişen hastalarda kortikosteroid, konvelesan plazma, tosilizumab ve anakinra gibi tedavilerin standart tedaviye eklenebileceği belirtilmektedir. COVID-19 hastaları, tanı konulması sonrası koagülapati yönünden değerlendirilmelidir. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Güncel

Rehberi'ne göre hastanede yatarak tedavi gören her hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması önerilmektedir (17).

Tablo 2. COVID-19'da denenen deneysel tedaviler ve etki mekanizmaları

İlaç	**Etki mekanizması**
Klorokin/hidroksiklorokin	Endozomal asidite inhibisyonu. ACE-2 reseptör glikozilasyonunun blokajı
Lopinavir Ritonavir	Viral proteaz inhibisyonu
Favipiravir Remdesevir Ribavirin	Viral genom replikasyon inhibisyonu
Tosilizumab Sarilumab	IL-6 reseptör antagonizması
Emapalumab İnfliksimab Baricitinib Anakinra Deksametazon. Kolşisin	IFN-γ blokajı TNF-α blokajı JAK reseptör blokajı IL-1 reseptör blokajı Çoklu inflamatuvar sitokinlere antiinflamatuvar etki Tubulin antiinflamatuvar etki
Azitromisin	Lizozomlar üzerine etki, otofaji ve virüs endositozu üzerine etki
KamostatMesilat NafamostatMesilat Umifenovir	TMPRSS2 inhibisyonu TMPRSS2 inhibisyonu S glikoprotein intrimerizasyonu inhibisyonu
Amantadin Bananin	Viral helikaz inhibisyonu Viral helikaz inhibisyonu

** IFN: İnterferon*
TNF: Tümör nekroz faktör
JAK: Janus Kinaz Ailesi
IL: İnterlökin
TMPRSS2: Transmembran serin proteaz 2

Tablo 3. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Rehberi'ne göre erişkin tedavi önerileri

İlaç Adı	**Günlük Dozu**	**Tedavi Süresi**
Ayaktan izlenecek asemptomatik "kesin" olgu		
Ayaktan izlenecek "komplike olmayan" veya "hafif-orta" pnömoni olgusu		
Yatış endikasyonu olan "komplike olmayan" "olası/kesin" COVID-19 olgusu		
Favipiravir, 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5 gün
Yatış endikasyonu olan "hafif-orta" pnömoni olgusu		
Yatış endikasyonu olan "ağır" pnömonili COVID-19 olgusu		
Favipiravir, 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame	5-10 gün

Yakın zamanda inaktif aşı, vektör aşı ve mRNA aşıları olmak üzere çeşitli aşılar tüm dünyada uygulanmaya başlanmıştır. Aşı uygulamaları sonrası yeni olgu sayısı ve hastaneye yatışta azalmalar olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmektedir (18,19). Ancak virüsün mutasyona uğraması, aşıların etkinliğinde azalmaya neden olmaktadır (20). Bu durum COVID-19 tedavisinde ilaç arayışını devam ettirmektedir.

4.1.3.1. Hidroksiklorokin

Klorokin 1934'den beri kullanılan antimalaryal bir ilaçtır. Hidroksiklorokin; klorokinin hidroksil türevidir, aminokinolin grubu antimalaryal bir ilaçtır ve klorokine göre özellikle uzun dönem kullanımda daha güvenlidir (21).

4.1.3.1.1. Hidroksiklorokin kullanım endikasyonları

Hidroksiklorokin, yaklaşık 50 yıldır sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Antimalaryal etkisi dışında immunomodülatör ve antiviral etkisi bulunmaktadır. Lupus eritematozis, romatoid artrit, sıtma profilaksisi ve tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Dermatomiyozit, porfiria cutenea tarda, primer Sjögren, Q ateşi ve sarkoidozda ise etiket dışı kullanımı mevcuttur (22).

4.1.3.1.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Hidroksiklorokin piyasada 200 mg dozda, sülfat tuzu formunda bulunur (23). Peroral uygulama sonrası hızlıca emilir ve sanal dağılım hacmi yüksektir. Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmax) yaklaşık 3-5 saattir ve biyoyararlanımı %67-74 olarak bildirilmektedir (24). Proteinlere, yaklaşık %40 oranında bağlanır (25). Metabolizmasında CYP2C8, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimleri rol oynamaktadır. Hidroksiklorokin ve metabolitleri vücuttan böbrekler yoluyla elimine edilir ve yarılanma ömrü 40-50 gün arasında değişmektedir (21).

Hidroksiklorokinin antimalaryal, antiromatizmal ve antiviral etkisini sağlayan birçok farmakolojik mekanizma bulunmaktadır. Antimalaryal etkisinde en önemli mekanizma; intraveziküler alkalizasyon yapmasıdır. Parazitin sahip olduğu "hem polimeraz enzimi"ni inhibe ederek parazit tarafından oluşturulan toksik bileşenlerin yıkılmasını engeller ve paraziti öldürür. Ayrıca parazit DNA replikasyonunu bozar. Antiromatizmal etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Lizozomal aktivite ve otofajiye etki ettiği, membran stabilitesini etkilediği ve sonuç olarak sitokin üretimini engellediği düşünülmektedir (26).

4.1.3.1.3. COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokinin yeri

COVID-19 tedavisinde hidroksiklorokinin etki mekanizması net değildir. İn vitro çalışmalarda; virüsün hücredeki reseptörü olan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün terminal glikozilasyonunu bozarak virüsün hücreye bağlanmasını engellediği gösterilmiştir. Diğer bir etki mekanizmasının ise, endozom ve lizozomları alkalize ederek virüsün füzyonunu ve hücre içi replikasyonunu engelleyerek gerçekleştiği düşünülmektedir (27). Ayrıca, COVID-19 sırasında artan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinleri azalttığı öne sürülmektedir (28).

Hidroksiklorokinin, COVID-19 hastalarında uygulama sonuçları ile ilgili literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. Hidroksiklorokinin yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında mortalite üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; 5 gün boyunca 2400 mg hidroksiklorokin tedavisinin mortaliteyi, standart tedaviye göre anlamlı olarak azalttığı ve bu etkinin hem erken hem de geç tedavi gruplarında gözlendiği belirtilmektedir (29). Fransa'da yapılan bir çalışmada 36 COVID-19 hastasında hidroksiklorokin tedavisinin destek tedavi ile karşılaştırıldığı, 6. günde hidroksiklorokin grubunda viral klerensin daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (8). Buna karşılık Chen ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada ise, 30 COVID-19 hastasının değerlendirildiği, hidroksiklorokin ve destek tedavi gruplarının karşılaştırdığı ve 7. günde viral klerens açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı rapor edilmektedir (30). Yoğun bakım hastalarında hidroksiklorokinin etkililiğini araştıran bir başka çalışmada da 29 hastanın değerlendirildiği ve tedavide yararlı bulunmadığı belirtilmektedir (31). Hidroksiklorokinin, COVID-19 hastasıyla temas sonrası profilaktik tedavide kullanımı ile ilgili çalışmalar da yürütülmüştür (32). Randomize klinik çalışma sonuçlarına göre hidroksiklorokin profilaktik tedavide etkili bulunmamıştır (32). COVID-19'da hidroksiklorokin kullanımına ilişkin www.clinicaltrials.gov adresinde devam eden 70'den fazla çalışma olduğu görülmektedir (33). Son dönemde tamamlanan çalışmaların verilerine dayanarak, hidroksiklorokinin rutin olarak COVID-19 tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (34). T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu da 9 Ekim 2020 itibariyle hidroksiklorokini COVID-19 erişkin hasta tedavi rehberinden çıkarmıştır.

4.1.3.1.4. Hidroksiklorokin ile ilişkilendirilen advers olaylar

Hidroksiklorokinin COVID-19 tedavisinde kullanımına bağlı gelişen advers olaylara ilişkin veriler kısıtlıdır. Kaynaklardan elde edilen bilgiler, hidroksiklorokinin antimalaryal

amaçla kullanımına ilişkindir. Hidroksiklorokin ile ilişkilendirilen advers olaylar aşağıda özetlenmiştir (22).

- Kardiyovasküler sistem ilişkili advers olaylar: Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, uzamış QT intervali, ani kardiyak ölüm, torsades de pointes, ventriküler aritmi, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi.

- Cilt ile ilişkili advers olaylar: Deride renk değişikliği, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü, eritema multiforme, eritroderma, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, psöriyazis, Steven-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz.

- Endokrin/metabolik sistem ilişkili advers olaylar: Ciddi hipoglisemi ve porfiri.

- Gastrointestinal sistem ilişkili advers olaylar: Abdominal ağrı, diyare, buantı ve kusma.

- Kan ve lenfatik sistem ilişkili advers olaylar: Agranulositoz, anemi, aplastik anemi, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni.

- Karaciğer ile ilişkili advers olaylar: Akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri.

- Kas iskelet sistemi ilişkili advers olaylar: Ataksi, ekstrapiramidal hastalıklar, nöromiyopati, nöbet ve vertigo.

- Göz ile ilişkili advers olaylar: Anormal renkli görme, öküz gözü makulopatisi, retina dejenerasyonu, kornea bozuklukları, nistagmus, retinal bozukluklar ve görme alanı defektleri.

- Kulak ile ilişkili advers olaylar: İşitme kaybı.

- Psikiyatrik advers olaylar: Anksiyete, halüsinasyon, psikiyatrik bozukluklar, intihar düşüncesi ve davranışı.

- Solunum ilişkili advers olaylar: Bronkospazm.

- Diğer advers olaylar: Anjioödem.

Gastrointestinal advers olaylar hidroksiklorokin kullanımında sıklıkla bildirilmekle birlikte, hidroksiklorokinin endişe veren yan etkileri göz ve kardiyovasküler sistem ilişkili olanlardır (35). Göz ile ilişkili advers olaylar genellikle uzun dönem kullanım sonucu gelişmektedir, bu nedenle COVID-19 tedavisinde beklenmemektedir. Hidroksiklorokin ile ilişkili en korkulan yan etki; QT intervalinde uzamaya neden olarak ventriküler aritmilere sebep

olabilmesidir. COVID-19 gibi elektrolit bozuklukları görülebilen ve ek ilaç kullanımı gereken durumlarda kullanımında, özellikle kardiyovasküler advers olaylara dikkat edilmelidir (35).

4.1.3.2. Tosilizumab

Tosilizumab, IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur (36). 2009 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 2010 yılında FDA tarafından romatoid artrit tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (37).

4.1.3.2.1. Tosilizumab kullanım endikasyonları

Sitokin salınımı sendromu, poliartiküler juvenil romatoid artrit, sistemik sklerozisle birlikte görülen akciğer hastalığı, hastalık modifiye edici ajanlara yanıt vermeyen orta-ağır romatoid artrit, sistemik juvenil kronik artrit, temporal arterit endikasyonlarında kullanılmak üzere FDA'dan onay almıştır (22).

COVID-19 tedavisinde ise, sistemik kortikosteroid tedavisi alan ve solunum desteğine ihtiyaç duyan yatan hastalarda kullanılmak üzere 24 Haziran 2021'de FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir (38). Tosilizumab, orta-ağır romatoid artrit hastalarında daha önceki tedavilere yanıtsızlık olmasa da etiket dışı olarak kullanılabilmektedir.

4.1.3.2.2.Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Tosilizumab, doğrusal olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Doz arttıkça; klirens ve eliminasyon hızı sabiti azalır, yarılanma ömrü uzar. Eliminasyon yarı ömrü; 13 güne kadar uzayabilir. Tosilizumabın proteinlere bağlanma oranı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Diğer monoklonal antikorlara benzer şekilde proteolitik enzimler tarafından metabolize edilmesi beklenir (39).

Klinik çalışmalarda tosilizumab kullanımı sonrası C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ve serum amiloid A düzeylerinde azalma sağladığı belirtilmektedir. Bu farmakodinamik bulgular ile klinik etkililik arasındaki ilişki net değildir (40).

4.1.3.2.3. COVID-19 tedavisinde tosilizumabın yeri

Ağır seyreden COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda; immun sistem yanıtının bozularak proinflamatuvar sitokinlerde (TNF-alfa, IL-1, IL-6) artış görüldüğü ve sitokin fırtınası olarak adlandırılan duruma neden olduğu belirtilmektedir (41). Sitokin fırtınası ile ilişkili enflamasyon lokal olarak başlayıp, daha sonra tüm vücuda yayılarak çoklu organ yetmezliği ve ARDS'ye neden olabilmektedir. COVID-19 hastalarında artmış IL-6 düzeyinin

mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (28). Bu durum, COVID-19 hastalarında hedefe yönelik tedavi uygulamalarının gündeme gelmesine neden olmaktadır. Tosilizumab, IL-6 reseptör antagonistidir ve sitokin fırtınası geliştiği düşünülen COVID-19 hastalarında en sık kullanılan ilaçtır (42). COVID-19 hastalarında klinik durumu iyileştirdiğini ve inflamatuvar belirteçlerde azalma sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (43,44). Fransa'da yapılan retrospektif olgu-kontrol çalışmasında; tosilizumab kullanılan hastaların yoğun bakım yatışı ve mortalite oranlarının daha düşük olduğu belirtilmektedir (45). Başka bir gözlemsel kohort çalışmada da; tosilizumab kullanılan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacında %45 azalma olduğu, fakat 28 günlük mortalite oranında azalma görülmediği bildirilmektedir (46).

COVID-19 tedavisinde tosilizumab kullanımı ile ilgili www.clinicaltrials.gov adresinde aktif hasta alımına devam edilen 50'nin üzerinde çalışma bulunmaktadır (33).

4.1.3.2.4. Tosilizumab ile ilişkilendirilen advers olaylar

Tosilizumabın COVID-19 tedavisinde kullanımına bağlı gelişen advers olaylara ilişkin veriler kısıtlıdır. Tosilizumab ile ilişkilendirilen advers olaylar aşağıda özetlenmiştir (22).

- Kardiyovasküler sistem ile ilişkili advers olaylar: Derin ven trombozu ve hipertansiyon.

- Cilt ile ilişkili advers olaylar: Enjeksiyon yerinde reaksiyon, malign melanom, kızarıklık ve Steven-Johnson sendromu.

- Endokrin/metabolit sistem ile ilişkili advers olaylar: Hiperglisemi, hipoglisemi, hipokalemi, hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi.

- Gastrointestinal sistem ilişkili advers olaylar: Konstipasyon, diyare, gastrit, gastrointestinal perforasyon, bulantı, pankreatit, ağızda ülser ve üst abdominal ağrı.

- Kan ve lenfatif sistem ilişkili advers olaylar: Nötropeni ve trombositopeni.

- Karaciğer ilişkili advers olaylar: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hepatit, hepatotoksisite, sarılık ve karaciğer yetmezliği.

- İmmunolojik sistem ilişkili advers olaylar: Anafilaksi, eoziofili ile birlikte ilaç-reaksiyonu, Herpes zoster gelişimi, hipersensitivite reaksiyonları ve fırsatçı enfeksiyonlar.

- Santral sinir sistemi ilişkili advers olaylar: Baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, multipl skleroz ve periferal demiyelinizan nöropati.

- Solunum sistemi ilişkili advers olaylar: Bronşit, nazofarenjit, pnömoni ve üst solunum yolu enfeksiyonu.

- Diğer advers olaylar: İnfüzyon reaksiyonları, ağrı, septik şok ve ağrı.

Tosilizumab kullanımında en çok *Aspergillus* ve *Candida* gibi fırsatçı patojen enfeksiyonlarından çekinilmektedir (47). Fırsatçı enfeksiyon dışında özellikle propofol ile birlikte kullanımında hipertrigliseridemi gelişme riskinde artış olabildiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, yoğun bakımda tedavi gören COVID-19 hastalarında propofol sıklıkla kullanılmaktadır (47). Klinik çalışmalarda, tosilizumaba bağlı karaciğer yetmezliği görülebileceği de belirtilmektedir. Ağır COVID-19 hastalarında %80'e varan oranda karaciğer hasarı görülebilmektedir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında tosilizumab uygulaması sonrası karaciğer fonksiyon testleri dikkatli izlenmelidir (37).

4.1.3.3. Favipiravir

Favipiravir (6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid); antiviral bir ilaçtır ve 2014 yılında standart tedaviye cevap vermeyen influenza olgularında kullanılmak üzere Toyoma kimyasal şirketi tarafından geliştirilerek Japonya'da onay almıştır (48).

4.1.3.3.1. Favipiravir kullanım endikasyonları

Favipiravirin FDA onaylı kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Japonya'da influenza tedavisi için geliştirilmiş, 2015 yılında influenza endikasyonunda faz 3 çalışması tamamlanmış ancak FDA onayı almamıştır. COVID-19 tedavisinde ise etiket dışı olarak kullanılmaktadır.

4.1.3.3.2. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri

Favipiravir bir ön ilaçtır. Ağız yoluyla kullanılmaktadır. Tmax'u yaklaşık 1.5 saat, yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Plazma proteinlerine yaklaşık %54 oranında bağlanır, sanal dağılım hacmi yüksektir. Karaciğerde aldehid oksidaz ve ksantin oksidaz tarafından metabolize edilir, böbrekler yoluyla vücuttan elimine edilmektedir. Zamana ve doza bağımlı bir famakokinetiği bulunmaktadır. Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmez, ancak CYP2C8'i inhibe eder. Bu nedenle, CYP2C8 tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır (49).

4.1.3.3.3 COVID-19 tedavisinde favipiravirin yeri

Shannon ve ark., SARS-COV-2-RNA polimeraz (RDRp) kompleksinin, bilinen diğer viral RNA polimerazlardan 10 kat daha aktif olduğunu belirtmektedir (50). Favipiravir RNA'ya

bağlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörüdür. COVID-19'da kullanım dozu hakkında net bir bilgi yoktur. Hindistan dahil olmak üzere çoğu ülke, 1. gün günde iki kez 1800 mg, 2-14. günlerde günde iki kez 800 mg olarak kullanmaktadır. Türkiye'de ise 1. gün günde iki kez 1600 mg, 2-5. günlerde günde iki kez 600 mg uygulanmaktadır ve hastalığın şiddetine göre bazı durumlarda tedavi süresi 10 güne uzatılabilmektedir (49).

Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği ile bilgiler çok sınırlıdır. Çin'de yayınlanan bir çalışmada favipiravirin etkili ve güvenli olduğu belirtilmiş fakat çalışma sonradan geri çekilmiştir (51). Bu randomize olmayan çalışmada; favipiravir ile lopinavir/ritonavir tedavisinin karşılaştırıldığı, favipiravirin hızlı viral klirens ve torakal BT'de anlamlı iyileşme oluşturduğu bildirilmektedir. Chen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise; standart tedaviye ek olarak umifenovir ve favipiravir uygulamasının karşılaştırıldığı; favipiravirin umifenovir grubuna göre 7. günde klinik bulguları anlamlı olarak iyileştirdiği belirtilmektedir (52). Buna karşılık, Hindistan'da yürütülen çok merkezli randomize klinik çalışmada; tedavi protokolüne favipiravir eklenmesinin yoğun bakım başvuru sayısını, entübasyon oranını, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltmadığı bildirilmektedir (53).

Temmuz 2021 itibariyle favipiravirin COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili www.clinicaltrials.gov adresinde hasta alımına devam eden 21 çalışma olduğu görülmektedir (33).

4.1.3.3.4. Favipravir ile ilişkilendirilen advers olaylar

Favipiravirin COVID-19 tedavisinde kullanımına bağlı gelişen advers olaylara ilişkin veriler kısıtlıdır. Literatürden elde edilen bilgiler, favipiravirin influenza tedavisinde kullanımına ilişkindir. Favipiravir ile ilişkilendirilen advers olaylar aşağıda özetlenmiştir (22).

- Cilt ile ilişkili advers olaylar: Selülit.

- Endokrin/metabolik sistem ile ilişkili advers olaylar: Hipertrigliseridemi ve hiperürisemi.

- Gastrointestinal sistem ilişkili advers olaylar: Diyare, gastroenterit, buantı ve kusma.

- Göz ile ilişkili advers olaylar: Fototoksisite.

- Karaciğer ile ilişkili advers olaylar: Transaminazlarda yükselme.

Yapılan çalışmalarda en sık görülen advers ilaç reaksiyonlarının hiperürisemi ve gastrointestinal semptomlar olduğu belirtilmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada; favipiravir kullanan hastaların %20'sinde advers ilaç reaksiyonu geliştiği, hastaların %5'inde hiperürisemi ve diyare, %2'sinde nötropeni ve transaminaz yüksekliği görüldüğü bildirilmektedir (54). İnfluenza için yürütülen ve 2015'de tamamlanan faz 3 çalışmasında; benzer şekilde plazma ürik asid seviyesinde artış, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde artış ve diyare gibi gastrointestinal semptomların görülebileceği belirtilmektedir (55).

Kardiyovasküler yan etki potansiyelinin yüksek olmadığı düşünülmektedir. Bir çalışmada; Ebola hastalarında 1200 mg ve 2400 mg favipiravir uygulamasının, plasebo uygulanan kontrol grubuna göre QT intervalinde değişime neden olmadığı bildirilmektedir (56). Başka bir çalışmada; üç tedavi grubunda (hidroksiklorokin, favipiravir, hidroksiklorokin ile birlikte favipiravir) QT intervali değişikliklerinin değerlendirildiği, favipiravirin QT intervalinde uzamaya neden olmadığı belirtilmektedir (57).

Yapılan hayvan çalışmalarında teratojenik olduğu gösterilmesinden dolayı, gebelik ve emzirme döneminde kullanılması kontrendikedir (55). Ayrıca, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda favipiravir kullanımı sonrası 7 gün etkili kontrasepsiyon yöntemi uygulanması önerilmektedir.

4.1.3.4. Konvelesan plazma

Konvelesan plazma kullanımının ilk kez 1918 yılında İspanyol gribi salgını sırasında önerildiği belirtilmektedir (58). 2009 yılında influenza, 2014 yılında Ebola salgını, 2015 yılında MERS ve SARS-COV gibi ciddi viral enfeksiyonların tedavisinde kullanımı önerilmiştir (59,60).

4.1.3.4.1. Konvelesan plazma kullanım endikasyonları

FDA, 23 Ağustos 2020 tarihinde hastanede yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında konvelesan plazma uygulanmasına acil kullanım onayı vermiştir (61). Bunun dışında, geçmiş yıllarda Ebola, MERS ve SARS-COV enfeksiyonlarında da kullanıldığı rapor edilmektedir.

4.1.3.4.2. Etki Mekanizması

Konvelesan plazma, viral enfeksiyon geçirmiş kişilerden plazma transfüzyonu ile elde edilen nötralizan antikorların toplanarak, enfekte hastalarda kısa süreli pasif bağışıklık sağlanmasına olanak sağlamaktadır (62). Aferez sırasında nötralizan antikorların yanısıra

antiinflamatuvar sitokinler, pıhtılaşma faktörleri, defensinler, pentraksinler gibi proteinler de elde edilmektedir (63). Plazmadaki antikorlar virüsün dış antijenlerine bağlanır ve viremiyi baskılar, ayrıca plazmadaki diğer doğal proteinler ve antiinflamatuvar sitokinler de klinik durumun iyileşmesine katkıda bulunur (64). Tedavi etkililiğinin konvelesan plazmadaki nötralizan antikor titresiyle ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (65).

4.1.3.4.3. COVID-19 tedavisinde konvelesan plazmanın yeri

COVID-19 hastalarında sitokinlerin aşırı salımı ile karakterize sitokin fırtınasında konvelesan plazma uygulaması ile pasif bağışıklık elde edilebileceği düşünülmektedir. Daha önce COVID-19 geçirmiş ve negatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile birlikte iyileşmesinin üstünden 14 gün geçmiş, 18-65 yaş arası donörlerden elde edilen konvelesan plazma tedavide kullanılmaktadır (66). Ancak, COVID-19 hastalarında konvelesan plazma uygulanmasına yönelik sonuçlar çelişkilidir. Valk ve ark.nın yaptığı Cohrane veritabanı derlemesinde; toplamda 32 COVID-19 hastasında konvelesan plazma transfüzyonunun etkili ve güvenli bir şekilde uygulandığı belirtilmektedir (67).

Açık etiketli, çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada; 103 şiddetli ve hayatı tehdit eden semptomları bulunan COVID-19 hastasında, tedaviye konvelesan plazmanın eklenmesinin, 28 günlük mortalitede ve taburculuk süresinde standart tedaviye göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmektedir (68).

Konvelesan plazmanın COVID-19 tedavisinde kullanımına ilişkin www.clinicaltrials.gov adresinde devam eden yaklaşık 80 çalışma bulunmaktadır (33)

4.1.3.4.4. Konvelesan plazma ile ilişkilendirilen advers olaylar

Konvelesan plazmanın COVID-19 tedavisinde kullanımına bağlı gelişen advers olaylara ilişkin veriler kısıtlıdır. Konvelesan plazma ile ilişkilendirilen advers olaylar aşağıda özetlenmiştir (22).

- Kardiyovasküler sistem ilişkili advers olaylar: Transfüzyonla ilişkili kardiyak yüklenme bulguları ve hipotansiyon.

- Kan ve lenfatik sistem ilişkili advers olaylar: Hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyon sonrası purpura ve tromboemboli.

- İmmun sistem ilişkili advers olaylar: Alerjik transfüzyon reaksiyonu, anafilaksi ve hipersensitivite reaksiyonları.

- Diğer: Ateş yüksekliği veya düşüklüğü, hepatit B, hepatit C ve HIV enfeksiyonu gibi plazma ile bulaşan hastalık geçişi.

Bir olgu raporunda; konvelesan plazma uygulanan bir hastada 38.9°C ateş yüksekliği, başka bir çalışmada ise 3 hastada konvelesan plazma uygulaması sonrası anafilaktik şok geliştiği bildirilmektedir (67). Bununla birlikte çok sayıda çalışmada konvelesan plazma uygulanmasında ciddi yan etki bildirilmediği rapor edilmektedir (69–71).

4.2. COVID-19 Tedavisi ve Farmakovijilans

Farmakovijilans; DSÖ tarafından "Advers etkiler ve diğer olası ilaç ilişkili problemlerin tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve engellenmesi ile ilgili aktiviteleri içeren bilim dalı" olarak tanımlanmaktadır (72). Türkiye'de farmakovijilans uygulamaları ile ilgili İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu'nda farmakovijilans ile ilgili terimler tanımlanmıştır (73). Bu kapsamda en sık kullanılan terimler aşağıda açıklanmıştır:

- *Advers olay:* İlaç uygulanan bir hastada ortaya çıkan istenmeyen tıbbi olaydır. Tedavi ile arasında mutlak bir nedensellik ilişkisi bulunmak zorunda değildir. İlaç kullanımı ile mantıklı zamansal ilişkisi bulunan, tüm olumsuz veya amaçlanmamış belirtiler, semptom veya hastalıklar advers olay olarak değerlendirilebilir (73).

- *Advers ilaç reaksiyonu (Advers Reaksiyon, Şüpheli advers ilaç reaksiyonu, Advers etki, İstenmeyen etki):* Bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan cevaptır. Advers olaydan farklı olarak, advers ilaç reaksiyonunda ilaç ile olay arasında nedensellik ilişkisi bulunduğuna dair en az bir makul cevap bulunmalıdır (73).

İlaçlar piyasaya sürülmeden önce ilacın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendiren faz çalışmaları, advers ilaç reaksiyonları değerlendirilen çalışma popülasyonlarının kısıtlı olması nedeniyle yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca, faz çalışmaları genellikle kısıtlı popülasyonlarda yürütülmektedir ve bazı hasta grupları çalışmalara dahil edilmemektedir. Bu nedenle advers ilaç reaksiyonlarının sıklığının belirlenmesi için, ilaç piyasaya çıktıktan sonra gerçek zamanlı farmakovijilans verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19 pandemisi birçok açıdan istisnai özellikler taşımaktadır; daha önce insanlarda tespit edilmemiş SARS-COV-2 virüsünün tanımlanması, neden olduğu COVID-19 hastalığının çok sayıda farklı klinik bulgu gösterebilmesi ve bilinen etkili bir ilacın olmaması bunlardan bazılarıdır (6). Hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir gibi ilaçlar bu süreçte COVID-19 için yeniden konumlandırılarak tedavide deneysel olarak hastalara uygulanmaya başlanmıştır.

COVID-19 pandemisinde acil olarak etkili bir tedavi geliştirilmesi ihtiyacı, ilaçların güvenliliğine daha az dikkat edilmesine neden olmuş olabilir (7). Fakat bu ilaçlar yeni geliştirilmiş olmasa bile, COVID-19'daki patofizyolojik süreçler nedeniyle güvenlik profillerinde değişmeler olabileceği düşünülmektedir (6). Örneğin; pandeminin başlangıcında hidroksiklorokin ve azitromisin kombinasyonunun mortaliteyi azalttığına dair çalışmaların yayınlanması sonrası birçok ülkede bu ikili tedavi uygulanmaya başlamıştır. Fakat kısa bir süre sonra, bu kombinasyonun özellikle kardiyak yan etkilere neden olarak ölümcül olabileceği bildirilmiştir (8–10).

COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda polifarmasi yaygındır ve bu durum advers ilaç reaksiyonu ve ilaç etkileşim riskinde artışa neden olmaktadır. Özellikle, yoğun bakım gibi özellikli alanlarda klinik farmakologların tedavi sürecine dahil olmalarının; ilaç uygulama hatalarını, sağlık maliyetlerini, hastanede kalış sürlerini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (74).

COVID-19 hastalarında advers ilaç reaksiyonları henüz yeterince değerlendirilmemiştir. Ancak yapılan gözlemsel çalışmaların sonucu, bu popülasyonda advers ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir (1). En sık görülen advers ilaç reaksiyonları gastrointestinal sistem ve karaciğer ilişkili olanlardır. Bununla birlikte, potansiyel advers ilaç reaksiyonlarını daha iyi yönetebilmek için, özellikle yoğun bakımda tedavi gören COVID-19 hastalarının tedavileri üzerinde farmakovijilans uzmanları, toksikologlar ve klinik farmakologlar ile klinisyenler birlikte çalışmalıdır (75).

4.3. COVID-19 Tedavisi ve Maliyet

Sağlık ekonomisi analizleri; toplumsal açıdan veya Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) gibi ödemenin yapıldığı kurum veya kişiler açısından değerlendirilebilir. Toplumsal bakış açısından maliyetler değerlendirilir ise, üretim kayıplarına bağlı maliyetler ve bakım maliyetleri gibi parametrelerin de hesaplanması gerekmektedir. Bu nedenle, seçilen açıya göre maliyet analiz sonuçları değişmektedir. Maliyet çalışmalarında genellikle "doğrudan" ve "dolaylı maliyetler" değerlendirilmektedir.

- Doğrudan maliyet: "Tıbbi" ve "tıbbi olmayan" olarak ikiye ayrılır. Doğrudan tıbbi maliyet; laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, ilaç giderleri, hastane yatış masrafları, hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli ve hastanede yapılan uygulamaların maliyetlerini kapsar. Doğrudan tıbbi olmayan maliyet ise; sağlık merkezine ulaşım ücretleri, sağlık merkezi

kullanımı ile ilişkili konaklama ücretleri, hastalıktan dolayı evde veya okulda yapılan değişikliklerin maliyetlerini içerir.

- Dolaylı maliyet: Ebeveynlerin ve hastaların hastalık nedeniyle iş gücü ve maaş kayıpları ile malulen emeklilik nedeniyle oluşan ekonomik yükü içerir.

COVID-19 hastalığı tüm dünyada hızla yayılarak, sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük oluşmasına neden olmaktadır. Pandemi süresince birçok ülkede hastane servis ve yoğun bakım kapasiteleri dolmuştur. Ayrıca, COVID-19'da önleyici tedbir olarak alınan karantina uygulamaları, hastaların izole olması gerekliliği gibi durumlar ülkelerin ekonomisini ciddi anlamda etkilemektedir (76,77). Bu durum, COVID-19'un halk sağlığı üzerine etkilerinin incelenmesi, yanısıra sağlık ekonomisi üzerinde neden olduğu yükün değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır (78). Ancak, COVID-19 hastalığı ile ilgili maliyet verileri çok kısıtlıdır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, özellikle yoğun bakım kullanımı olan ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda tıbbi doğrudan maliyetlerin anlamlı olarak yüksek bulunduğu belirtilmektedir (78). Suudi Arabistan'da yapılan başka bir çalışmada da, COVID-19 hastalarının hastane yatış maliyetlerinin diğer hastalara göre yüksek bulunduğu bildirilmektedir (79). Bu iki çalışmada da tıbbi doğrudan maliyetler değerlendirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarının sağlık maliyetlerinde artışa neden olabildiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda advers ilaç reaksiyonlarının hastane başvurularında artışa neden olduğu, hastane kalış süresinde uzamaya neden olarak sağlık sistemi üzerine ekonomik yük oluşturduğu belirtilmektedir (11). COVID-19 hastalarında da advers ilaç reaksiyonunun daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (1). Ancak literatürde, COVID-19 hastalarında gelişen advers ilaç reaksiyonları ve maliyet verileri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Tasarımı

Bu araştırma; COVID-19 hastalığı tedavisine bağlı gelişen advers olay bilgilerinin ve maliyetlerinin tıbbi kayıtlardan geriye yönelik olarak değerlendirildiği "retrospektif kohort araştırma"dır.

5.2. Araştırma Yöntemi

Araştırmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı (karar no: 2021/07-22).

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile izlenen hastalar çalışmanın evrenini oluşturdu. Örnek büyüklüğü OpenEpi programı ile hesaplandı; literatürde belirtilen %38 advers reaksiyon insidansı kullanılarak, bu değerden %6 sapma ve %95 güven düzeyi ile en az 252 kişi olarak belirlendi (1). Belirtilen tarihler arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile takip edilen 270 hasta tespit edildiği için hastaların tümünün verilerine ulaşılması hedeflendi. Bu hastaların elektronik hasta kayıtları ve arşivlenmiş basılı hasta dosyaları incelenerek dahil etme kriterlerine uyan 205 hasta çalışmaya dahil edildi.

- Dahil etme kriterleri
    - Hastane elektronik kayıt sisteminde ya da basılı hasta kayıtlarında hastaneye başvurusundan itibaren laboratuvar ve klinik takip bulgularına ulaşılabilen hastalar dahil edildi.
- Dışlama kriterleri
    - Hidroksiklorokin, tosilizumab, favipravir ve konvelesan plazma tedavilerinin dış merkez ya da evde filyasyon ekipleri tarafından başlanması gibi sebeplerle tedavi öncesi verilerine ulaşılamayan hastalar,
    - COVID-19 tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde izlenen ancak hidroksiklorokin, tosilizumab, favipravir veya konvelesan plazma tedavilerinden en az birinin kullanılmadığı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

5.3. Veri Kaydı

Dahil edilme kriterlerine uyan her bir hastanın hastaneye başvuru tarihinden taburculuk tarihine kadar olan süredeki verileri, basılı dosya ve elektronik kayıtları kullanılarak (Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi, Probel HBYS) değerlendirildi.

Hidroksiklorokin, tosilizumab, favipravir ve konvelesan plazma kullanımı olan hastaların aşağıdaki bilgilerine ulaşıldı ve veri kayıt formuna kayıt edildi (Ek 1):

- Demografik özellikler (cinsiyet, yaş),
- COVID-19 tanı koyma yöntemi (PCR testi, radyolojik görüntüleme, klinik bulgular),
- Eşlik eden hastalıklar (komorbiditeler),
- Eşlik eden ilaç kullanımı (komedikasyonlar),
- Charlson komorbidite indeksi; hastada eşlik eden hastalıklar değerlendirilerek hesaplanan; uzun vadede mortalite riskini tahmin etmeye yarayan bir indekstir (80,81) (Ek 2).
- COVID-19'a yönelik uygulanan ilaç (hidroksiklorokin, favipravir, tosilizumab) ve ilaç dışı (konvelesan plazma) tedavilere ilişkin bilgiler;
    - İlaç / tedavi adı,
    - Tedavi süresi,
    - Uygulanan doz,
- Hastaların aldığı ilaç / ilaç dışı tedavilere bağlı gelişen advers olayların özellikleri;
    - Hastanın hastaneye ilk başvurusu sırasındaki "tedavi öncesi (0.gün)", COVID-19'a yönelik uygulanan "tedavi başlangıcında (başlangıç)" ve "tedavi sürecinde / sonunda" ölçülen biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar parametreleri;
        - *Biyokimyasal parametreler:* Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, albumin, kreatinin, ürik asit, amilaz, lipaz, glukoz, serum elektrolitleri,
        - *Hematolojik parametreler:* Lökosit, mutlak nötrofil sayısı, trombosit, hemoglobin.
    - Hekimi tarafından tedavi edildiği dönemde varsa gelişen advers olaylara ilişkin notlar (yoğun bakım servisinde hastanın izleminin rutin olarak

kayıt edildiği formlarda hekim tarafından belirtilen, ilaca bağlı gelişen advers olaylara ilişkin notlar),

- Hastaların aldığı ilaç / ilaç dışı tedavilere bağlı gelişen advers olayların şiddeti, nedensellik ve önlenebilirlik özellikleri,

- Hastanede / yoğun bakımda yatış süreleri,
- Sonuç bilgileri (yaşıyor / öldü),
- Hastaların hastaneye başvuru ve taburculuk dönemi boyunca doğrudan tıbbi maliyet bilgileri.

5.4. Verilerin Değerlendirilmesi

5.4.1. Advers olayların saptanması ve şiddetinin belirlenmesi

Hastaların COVID-19 tedavisine yönelik hidroksiklorokin, tosilizumab ve favipravir kullanımına bağlı advers olayların tespiti için, tedavi öncesi başlangıç ve tedavi süresince izlenen laboratuvar verileri birlikte değerlendirildi. Laboratuvar bulguları, referans normal üst ve alt limitler ile karşılaştırılarak, normal dışı veriler belirlendi. Ayrıca, hastaların klinik kayıtları incelenerek günlük gözlem notlarında kayıt edilen semptom ve bulgular da veri kayıt formuna kayıt edildi. Konvelesan plazma tedavisinde advers olayların saptanması için yalnızca günlük gözlem notları değerlendirildi. Günlük gözlem notlarında literatürde konvelesan plazma ile ilişkilendirilmiş advers olaylar arasında yer alan bulgular (kardiyak yüklenme bulguları, alerjik reaksiyonlar gibi) değerlendirildi ve veri kayıt formuna kayıt edildi.

Hastaların kayıtlarında saptanan advers olayların şiddeti Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0'a göre derecelendirildi (82)(Ek 3).

5.4.2. Advers olaylar ile tedavi arasında nedensellik ilişkisinin kurulması

Advers olaylar ile COVID-19'a yönelik tedavi arasında nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesi bir tıbbi farmakoloji uzmanı hekim, bir tıbbi farmakoloji asistan hekimi, bir uzman yoğun bakım hekimi ve bir yoğun bakım yan dal asistan hekimi tarafından yapıldı. Hastalarda saptanan advers olaylar ile COVID-19'a yönelik tedavi arasında zamansal ilişki olması ve literatürde bildirilen advers reaksiyonlar ile uyumlu olması durumunda, saptanan advers olayın tedavi ile ilişkili olması gözetildi. Tedaviye bağlı olabileceğinden şüphelenilen advers olaylar, "advers ilaç reaksiyonu" olarak veri kayıt formuna ayrıca kayıt edildi.

Saptanan “advers ilaç reaksiyonları”nın tedavi ile nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesinde “Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Sınıflaması” ve “Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Kriterleri” kullanıldı (83,84)(Ek 4 ve Ek 5).

- Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Merkezi Nedensellik Sınıflaması’nda (WHO-UMC) advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır;
    - Kesin (Certain),
    - Olası (Probable / Likely),
    - Olanaklı (Possible),
    - Olasılık dışı (Unlikely),
    - Koşullu / Sınıflanmamış (Conditional / Unclassified),
    - Değerlendirilemez / Sınıflandırılamaz (Unassesable / Unclassifiable).
- Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Kriterleri’nde advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır;
    - Kesin (Definite),
    - Olası (Probable),
    - Olanaklı (Possible),
    - Şüpheli (Doubtful).

5.4.3. Tedavi ile nedensellik ilişkisi kurulan advers olayların önlenebilirliğinin belirlenmesi

Naranjo ve WHO-UMC sınıflaması kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu “kesin, olası ve olanaklı” olarak nedensellik ilişkisi ortaya konan advers ilaç reaksiyonlarının önlenebilirlik yönünden değerlendirilmesi; “Shumock ve Thornton kriterleri” kullanılarak yapıldı (85) (Ek 6). Shumock ve Thornton kriterlerinde advers ilaç reaksiyonlarının önlenebilirliği aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır;

- Kesinlikle önlenebilir (Definitely preventable),
- Olasılıkla önlenebilir (Probably preventable),
- Önlenemez (Not preventable).

5.4.4. Advers ilaç reaksiyonlarının tedavisinin doğrudan tıbbi maliyetlerinin değerlendirilmesi

Bu araştırmada doğrudan tıbbi maliyetler Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) perspektifinden Türk lirası (TL) olarak hesaplandı.

"Doğrudan tıbbi maliyetler" hastaların Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nde (Probel HBYS) yer alan fatura bilgilerinden yararlanılarak hesaplandı;

1- Laboratuvar maliyetleri; hastaların hastaneye başvuru anından itibaren değerlendirilen laboratuvar test maliyetleri Probel veri tabanı kullanılarak hesaplandı.

2- Kan bileşenleri; hastaya uygulanan eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma gibi bileşenlerin maliyetleri hesaplandı.

3- Görüntüleme maliyetleri; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), elektrokardiyografi (EKG), ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin maliyetleri Probel veri tabanı kullanılarak hesaplandı.

4- Konsültasyon maliyeti; hastanede yatış süreci boyunca hastalıkla ilişkili istenen konsültasyon maliyetleri hesaplandı.

5- Hastane yatış maliyetleri; hastane yatış süresi boyunca standart yatak ücreti, yoğun bakım yatak ücreti, üçüncü basamak yoğun bakım hastası maliyetleri hesaplandı.

6- Ameliyat; planlı trakeotomi açılması, plevral drenaj, sol ventriküle yardımcı cihaz yerleştirilmesi, katater revizyon / değişimleri, tüp torakostomi uygulama maliyetleri hesaplandı.

7- Refakat; hastaneye yatış süresi boyunca hastalara refakat edilmesi durumunda refakatçi yemek maliyeti ve yatış maliyeti bu başlık içerisinde hesaplandı.

8- Muayene; hastaların yatışı pandemi polikinliği üzerinden yapıldı ise, polikinlik muayene maliyetleri hesaplandı.

9- Pandemi Bakım Hizmeti; damar yolu açılması, trakeal aspirasyon, enjeksiyon uygulaması, katater pansumanı ve bakımı, mesane sonda uygulaması, kanülasyon uygulamaları, nazogastrik sonda uygulanması gibi tedavi uygulamaları ile COVID-19 hastalarına özel olarak hesaplanan pandemi bakım hizmeti (servis-yoğun bakım hastaları için ayrı olarak) hesaplandı.

10- İlaç Maliyetleri; takip süresi içindeki hasta dosyalarındaki tedavi planlarından ve Probel veri tabanındaki kayıtlardan yararlanılarak hastalara verilen her bir ilacın dozu ve verilme sürelerine göre hesaplamalar yapıldı.

11- Malzeme Maliyetleri; takip süresi içinde hastalarda kullanılan malzemelerin maliyetleri Probel veritabanı kullanılarak hesaplandı.

Bu hesaplamalardan ilk 9 bileşen ayrıca "hizmet maliyetleri" kapsamında toplu olarak değerlendirildi.

5.5. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

- Çalışmada advers ilaç reaksiyonu için risk faktörleri değerlendirilirken;

Bağımlı değişken: Advers ilaç reaksiyonu insidansı,

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, tanı yöntemi, eşlik eden hastalık, hastane yatış süresi, yoğun bakım yatış süresi olarak belirlendi.

- Çalışma grubunda hesaplanan toplam maliyete etki eden risk faktörleri değerlendirilirken;

Bağımlı değişken: Toplam maliyet,

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, tanı yöntemi, eşlik eden hastalık, favipiravir kullanımı, hidroksiklorokin kullanımı, konvelesan plazma, tosilizumab kullanımı, advers ilaç reaksiyonu gelişimi olarak belirlendi.

5.6. İstatistiksel Analiz

Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar bulguları ve advers olay özellikleri tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Kategorik veriler için sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%); ölçümle belirlenen sürekli değişkenler için ise dağılımlarının normalliğine göre ortalama ± standart sapma (SD) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

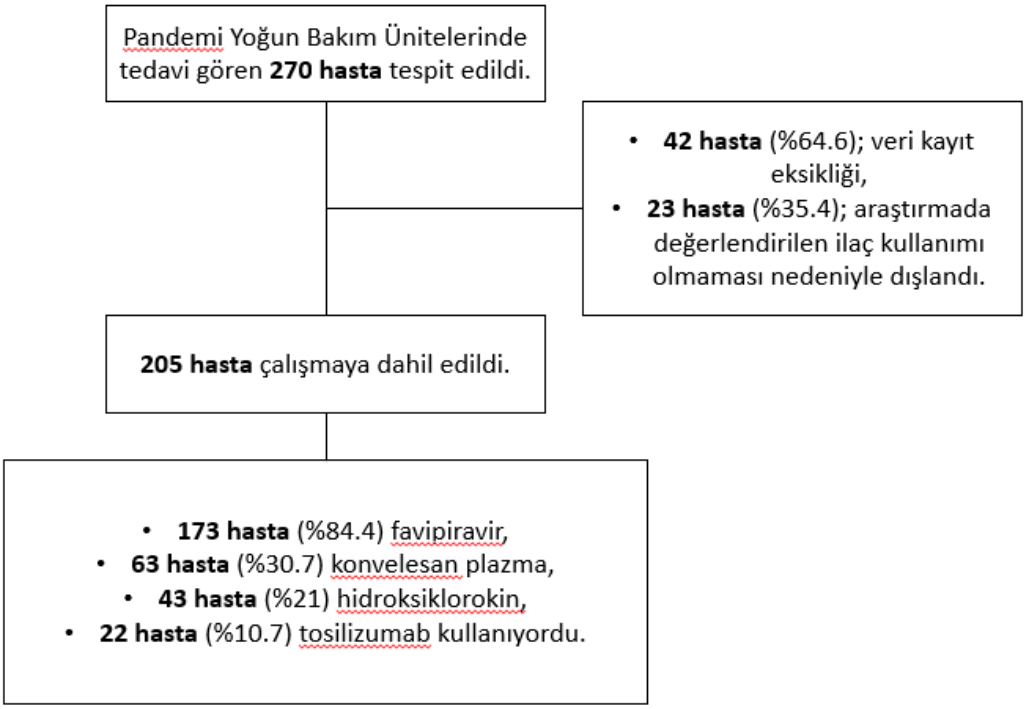
Tedavi öncesi ve sırasındaki laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması, normal dağılıma uyan veriler için bağımlı gruplarda t-testi; normal dağılıma uymayan gruplarda ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapıldı. Kategorik veriler için bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki *ki kare* testi ile değerlendirildi, gereğinde Fisher'ın kesin testi ile düzeltme uygulandı.

Tek değişkenli analiz sonucu bağımlı değişken ile anlamlı bulunan bağımsız değişkenler çok değişkenli analiz (lojistik regresyon analizi) modelinde değerlendirildi. Veriler SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi. Araştırmamızda $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 tanısı ile takip edilen 270 hasta olduğu saptandı. Kırk iki hasta veri kayıtlarının eksik olması nedeniyle, 23 hasta araştırmada değerlendirilen tedavileri (hidroksiklorokin, favipiravir, tosilizumab, konvelesan plazma) almaması nedeniyle; toplam 65 hasta çalışma dışı bırakıldı. Araştırmamızda toplam 205 hastanın verileri değerlendirmeye alındı (Şekil 1).

Şekil 1. Hasta akış şeması



6.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 70.3 ± 13.6 (28-97) yıl olarak saptandı. Olguların 68'i (%33.2) kadın, 137'si (%66.8) erkek ve kadın/erkek oranı 0.49 idi. Kadınların yaş ortalaması 71.7 ± 13.0 yıl (35-97) iken, erkeklerin yaş ortalaması 69.5 ± 13.8 yıl (28-93) olarak tespit edildi. Olguların %68.3'ünün (n=140) 65 yaş ve üzeri olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların yaş dağılımı

Yaş (yıl)	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
18-29	1	0.5
30-39	4	1.9
40-49	11	5.4
50-59	32	15.6
60-69	36	17.6
70-79	61	29.7
80≤	60	29.3
Toplam	205	100.0

İki yüz beş hastanın 173'ünde (%84.4) en az bir eşlik eden hastalık bulunduğu saptandı. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon iken, onu diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi. Hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi 4.1 ± 2.3 (0-15) olarak hesaplandı. Olgularda kullanılan COVID-19 tanı yöntemleri değerlendirildiğinde; en sık (176 hasta, %85.9) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile, 29 hastada (%14.1) ise radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile tanı konulduğu tespit edildi (Tablo 5).

Hastaların ortalama hastanede kalış süresi 18.6 ± 12.6 (4-91) gün, yoğun bakımda kalış süresi ise 11.0 ± 9.4 (0-79) gün idi.

Olguların %72.2'sinin öldüğü öğrenildi. Ölen hastaların %33.1'i kadın, %66.9'u erkek idi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (χ^2=0.001, p=0.976). Olguların tümü yaş dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş ve üstü olgularda ölüm, 65 yaş altı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi (χ^2=11.059, p=0.001). Eşlik eden hastalığı olan olgularda, olmayanlara göre mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (χ^2=5.481, p=0.019).

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD	70.3 ± 13.6
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	68 (33.2)
Erkek	137 (66.8)
COVID-19 tanı yöntemi, n (%)	
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	176 (85.9)
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	29 (14.1)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Var	173 (84.8)
Hipertansiyon	128 (73.9)
Diyabetes mellitus	77 (44.5)
Koroner arter hastalığı	51 (29.5)
Kronik böbrek yetmezliği	26 (15.0)
Demans	24 (13.9)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	22 (12.7)
Konjestif kalp yetmezliği	20 (11.6)
Malignite	19 (10.9)
Diğer	74 (42.8)
Yok	31 (15.2)
Charlson komorbidite indeksi, ortalama ± SD	4.1 ± 2.3
Hastanede kalış süresi (gün)	18.6 ± 12.6
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	11.0 ± 9.4
Mortalite, n (%)	
Var	148 (72.2)
Yok	57 (27.8)

n: Hasta sayısı. Eşlik eden hastalık oranları, eşlik eden hastalığı olan hasta sayısına (n=173) göre hesaplanmıştır. Bazı hastalarda birden fazla eşlik eden hastalık bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %84.4'üne favipiravir, %30.7'sine konvelesan plazma, %20.9'una hidroksiklorokin ve %10.7'sine tosilizumab tedavisi uygulandığı saptandı. Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde, tedavi gruplarının tümünde erkek hastaların kadınlardan fazla olduğu ve favipiravir kullanılan erkek hastaların tedavi alan tüm olguların %55.6'sını oluşturduğu bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. COVID-19 tedavisi ve cinsiyet dağılımı

Tedavi Dağılımı	Cinsiyet, n (%)		Toplam, n (%)
	Kadın	Erkek	
Favipiravir	59 (28.8)	114 (55.6)	173 (84.4)
Konvelesan Plazma	13 (6.3)	50 (24.4)	63 (30.7)
Hidroksiklorokin	17 (8.3)	26 (127)	43 (20.9)
Tosilizumab	5 (2.4)	17 (8.3)	22 (10.7)

**** Oran (%) hesaplamaları çalışmaya dahil edilen toplam hasta sayısına (n=205) göre hesaplanmıştır.***

***** Bazı hastalarda birden fazla tedavi uygulanmıştır.***

6.2. Favipiravir Kullanan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar

Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 173'ünde (%84.4) favipiravir kullanımı olduğu saptandı. Bu hastalardan 59'u (%34.1) kadın, 114'ü (%65.9) erkek idi. Tanı, 148 hastada (%85.5) PCR testi ile, 25 hastada (%14.5) ise radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile konuldu. 147 hastada (%84.9) en az bir eşlik eden hastalık saptandı. Olguların ortalama Charlson komorbidite indeksi 4.2 ± 2.3 (0-15) olarak hesaplandı. Favipiravir ile tedavi edilen hastalarda; ortalama ilaç kullanım süresi 6.5 ± 2.3 (5-10) gün, ortalama hastanede kalış süresi 19.1 ± 12.6 (4-91) gün ve ortalama yoğun bakımda yatış süresi 11.1 ± 9.6 (0-79) gün idi. Favipiravir kullanan hastaların %73.4'ü öldü (Tablo 7). Ölen hastaların %33.1'si kadın, %66.9'si erkek idi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (χ^2=0.227, p=0.634). Favipiravir kullanan ve ölüm ile sonuçlanan hastalar yaş dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş ve üstü olgularda ölüm, 65 yaş altı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi (χ^2=6.084, p=0.014).

Tablo 7. Favipiravir kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD	70.3 ± 13.1
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	59 (34.1)
Erkek	114 (65.9)
COVID-19 tanı yöntemi, n (%)	
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	148 (85.5)
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	25 (14.5)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Var	147 (85.0)
Yok	26 (15.0)
Charlson komorbidite indeksi, ortalama ± SD	4.2 ± 2.3
İlaç kullanım süresi (gün), ortalama ± SD	6.5 ± 2.3
Hastanede kalış süresi (gün), ortalama ± SD	19.1 ± 12.6
Yoğun bakımda kalış süresi (gün), ortalama ± SD	11.1 ± 9.6
Mortalite, n (%)	
Var	127 (73.4)
Yok	46 (26.6)

n: Hasta sayısı

** Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 173'ünde favipiravir kullanımı mevcut idi. Hesaplamalar 173 hastaya göre yapılmıştır.*

6.2.1. Favipiravir kullanımı ve hematolojik advers olaylar

Hasta kayıtlarında saptanan advers olayların şiddeti, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0'a göre değerlendirildiğinde; favipiravir kullanımı sırasında 138 hastada (%79.8) anemi, 39 hastada (% 22.5) trombositopeni, 15 hastada (%8.7) lökopeni ve 4 hastada (%2.3) nötropeni geliştiği tespit edildi. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 8'de özetlenmiştir. Saptanan bu hematolojik anormallikler birer advers olay

olmakla birlikte, favipiravir kullanımı ile nedensellik ilişkisinin nicel olarak değerlendirilmesi; "Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Merkezi Nedensellik Sınıflaması" ve "Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Kriterleri" kullanılarak değerlendirildi ve nedensellik ilişkisi "olasılık dışı" olarak belirlendi.

Tablo 8. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların şiddeti ve nedensellik ilişkisi

Hematolojik Advers Olay	**CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)**					**Nedensellik ilişkisinin gücü**
	Derece 1	**Derece 2**	**Derece 3**	**Derece 4**	**Toplam**	
Anemi	92 (66.7)	37 (26.8)	9 (6.5)	-	138 (100.0)	Olasılık dışı
Trombositopeni	28 (71.8)	6 (15.4)	3 (7.7)	2 (5.1)	39 (100.0)	Olasılık dışı
Lökopeni	10 (66.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	15 (100.0)	Olasılık dışı
Nötropeni	2 (50.0)	1 (25.0)	-	1 (25.0)	4 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta Sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Favipiravir kullanımı öncesi ve favipiravir kullanımı sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ve $p<0.001$, Tablo 9).

Tablo 9. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrasındaki hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hematolojik Laboratuvar Bulguları	Favipiravir kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Favipiravir kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Hemoglobin (g/dL), n=173	12.4 ± 1.9	12.1 ± 8.1	0.593
Lökosit (/µL), n=173	9.4 ± 6.4	12.10 ± 6.6	**<0.001**
Mutlak nötrofil (/µL), n=173	7.7 ±4.7	10.80 ± 5.9	**<0.001**
Trombosit (/µL), n=173	229.3 ± 101.1	278.5 ± 135.5	**<0.001**

* *Bağımlı gruplarda t test*

n: Hasta sayısı.

6.2.2. Favipiravir kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar

Favipiravir kullanımı öncesinde, 84 hastada AST yüksekliği (%49.7), 39 hastada ALT yüksekliği (%22.5), 59 hastada GGT yüksekliği (%34.1), 23 hastada total bilirubin yüksekliği (%14.4) ve 19 hastada ise ALP yüksekliği (%13.0), saptandı. CTCAE 5.0 terminolojisine göre, hepatobiliyer sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar değerlerine göre değişebilmektedir. CTCAE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; favipiravir kullanımı sırasında 56 hastada AST artışı (%33.1), 47 hastada ALT artışı (%27.2), 41 hastada GGT artışı (%27.9) 22 hastada total bilirubin artışı (%13.8), 13 hastada ALP artışı (%8.9) saptandı ve bu bulguların tümü birer advers olay olarak kayıt edildi.

AST artışı görülen hastaların 22'sinde (%39.3), ALT artışı görülen hastaların 18'inde (%38.3), GGT artışı görülen hastaların 10'unda (%24.4) ALP artışı görülen hastaların 4'ünde (%30.8), ve total bilirubin artışı görülen hastaların 3'ünde (%13.6) favipiravir kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle bu advers olaylar, birer "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Toplamda 30 (%17.3) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu olduğu tespit edildi.

Favipiravir kullanımı sırasında saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının CTCAE 5.0 terminolojisine göre "*şiddet derecesi*", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "*nedensellik ilişkisinin gücü*", Shumock ve Thornton kriterlerine göre "*önlenebilirlikleri*" değerlendirildi. Yirmi iki AST artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 16 hastada (%72.7) "derece 1", 3 hastada (%13.6) "derece 2", 2 hastada

(%9.1) “derece 3” ve 1 hastada (%4.5) “derece 4” olarak saptandı. Yirmi iki AST artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü, hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. AST artışı, Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; hastaların tamamında “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 10).

On sekiz ALT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 13 hastada (%72.2) “derece 1”, 2 hastada (%11.1) “derece 2”, 2 hastada (%11.1) “derece 3” ve 1 hastada (%5.6) “derece 4” olarak saptandı. On sekiz ALT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü, hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. ALT artışı, Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; hastaların tamamında “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 10).

On GGT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 5 hastada (%50.0) “derece 1”, 4 hastada (%40.0) “derece 2” ve 1 hastada (%10.0) “derece 3” olarak saptandı. On GGT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü, hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. GGT artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; 10 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 10).

Dört ALP artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 3 hastada (%75.0) “derece 1” ve 1 hastada (%25.0) “derece 2” olarak saptandı. Dört ALP artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. ALP artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; 4 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 10).

Üç total bilirubin artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 3 hastada (%100.0) “derece 1” olarak saptandı. Üç total bilirubin artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. Total bilirubin artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; 3 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Favipiravir kullanan hastalarda görülen hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri

Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)				Nedensellik ilişkisi, n(%)		Önlenebilirlik, n (%)
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Naranjo Kriterleri	WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi	Shumock ve Thornton kriterleri
AST artışı, n=22	16 (72.7)	3 (13.6)	2 (9.1)	1 (4.0)	Olanaklı 22 (100.0)	Olanaklı 22 (100.0)	Önlenemez 22 (100.0)
ALT artışı, n=18	13 (72.2)	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (5.6)	Olanaklı 18 (100.0)	Olanaklı 18 (100.0)	Önlenemez 18 (100.0)
GGT artışı, n=10	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	-	Olanaklı 10 (100.0)	Olanaklı 10 (100.0)	Önlenemez 10 (100.0)
ALP artışı, n=4	3 (75.0)	1 (25.0)	-	-	Olanaklı 4 (100.0)	Olanaklı 4 (100.0)	Önlenemez 3 (100.0)
Total bilirubin artışı, n=3	3 (100.0)	-		-	Olanaklı 3 (100.0)	Olanaklı 3 (100.0)	Önlenemez 3 (100.0)

n: Advers ilaç reaksiyonu görülen hasta sayısı
CTCAE 5.0 : Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Favipiravir kullanımı öncesi başlangıç ve favipiravir kullanımı sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası AST, ALP ve total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$). Favipiravir kullanımı sonrası ALT ve GGT değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (sırasıyla, $p=0.029$ ve $p<0.001$, Tablo 11).

Tablo 11. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları

Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Favipiravir kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Favipiravir kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
AST (U/L), n=169	57.9 ± 41.7	110.4 ± 651.0	0.297
ALT (U/L), n=173	39.34± 36.4	62.3 ± 135.1	**0.029**
GGT (U/L), n=147	70.8 ± 79.1	98.5 ± 108.6	**<0.001**
ALP (U/L), n=146	84.7 ± 50.5	98.23± 120.1	0.136
Total bilirubin (mg/dL), n=160	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.943

**Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.2.3. Favipiravir kullanımı ve renal advers olaylar

Favipiravir kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 73 hastada (%42.2) kreatinin yüksekliği, 37 hastada (%34.6) hiperürisemi saptandı ve advers olay olarak kayıt edildi.

Kreatinin yüksekliği görülen 73 hastadan 1'inde (%1.4) favipiravir kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Hiperürisemi görülen 37 hastada ise favipiravir kullanımı ile nedensellik ilişki gücü "olasılık dışı" olarak belirlendi. Toplamda 1 (%0.6) hastada renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu saptandı. Favipiravir kullanımı sonrasında renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonunun CTCAE 5.0 terminolojisine göre "şiddet derecesi", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "nedensellik ilişkisinin gücü", Shumock ve Thornton kriterlerine göre "önlenebilirliği" değerlendirildi. Kreatinin yüksekliği olan bir hastada advers ilaç reaksiyonunun şiddeti değerlendirildiğinde; 1 (%100) hastada "derece 3" olarak saptandı. Bir

kreatinin yüksekliğinin WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü, "olanaklı" olarak saptandı. Kreatinin yüksekliği, Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirliği değerlendirildiğinde; advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" olarak saptandı.

Favipiravir kullanımı öncesi başlangıç ve favipiravir kullanımı sonrası renal sistem ile ilişkili laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası kreatinin düzeyinin anlamlı olarak arttığı, ürik asit düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı (sırasıyla p=0.029 ve p<0.001, Tablo 12).

Tablo 12. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen renal sistem ilişkili laboratuvar bulguları

Renal Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Favipiravir kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Favipiravir kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Kreatinin, n=173	1.4 ± 1.23	1.7 ± 1.9	**0.029**
Ürik asit, n=107	6.7 ± 2.7	5.2 ± 2.7	**<0.001**

**Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.2.4. Favipiravir kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar

Favipiravir kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 137 hastada (%91.3) hiperglisemi, 4 hastada hipoglisemi (%2.7), 118 hastada hipokalsemi (%90.1), 74 hastada (%43.3) hiponatremi, 45 hastada hipernatremi (%26.3), 49 hastada (%37.4) hipermagnazemi, 19 hastada (%14.5) hipomagnazemi, 53 hastada (%31.7) hiperkalemi ve 35 hastada (%21.0) hipokalemi saptandı ve tümü birer advers olay olarak kayıt edildi. Ancak, favipiravir kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde; favipiravir kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ilişkili advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 13'te ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

Tablo 13. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Metabolizma ve Beslenme İlişkili Advers Olay	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n(%)					Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam	
Hiperglisemi	116 (84.7)	-	21 (15.3)	-	137 (100.0)	Olasılık dışı
Hipoglisemi	4 (100)	-	-	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalsemi	108 (91.5)	10 (8.5)	-	-	118 (100.0)	Olasılık dışı
Hipernatremi	37 (82.2)	4 (8.9)	3 (6.7)	1 (2.2)	45 (100.0)	Olasılık dışı
Hiponatremi	62 (83.8)	8 (10.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	74 (100.0)	Olasılık dışı
Hipermagnazemi	43 (87.8)	-	6 (12.2)	-	49 (100.0)	Olasılık dışı
Hipomagnazemi	19 (100)	-	-		19 (100.0)	Olasılık dışı
Hiperkalemi	34 (64.2)	10 (18.9)	7 (13.2)	2 (3.8)	53 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalemi	30 (85.7)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (2.9)	35 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta Sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Favipiravir kullanımı öncesi başlangıç ve favipiravir kullanımı sonrası metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum sodyum, magnezyum ve potasyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek, serum kalsiyum düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.015$, Tablo 14).

Tablo 14. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları

Metabolizma ve Beslenme ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Favipiravir kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Favipiravir kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Glukoz (mg/dL), n=150	181.1 ± 99.5	182.2 ± 92.7	0.908
Kalsiyum (mmol/L), n=131	8.2 ± 0.7	8.1 ± 0.7	**0.015**
Sodyum (mmol/L), n=171	136.5 ± 5.9	139.9 ± 6.1	**<0.001**
Magnezyum (mmol/L), n=131	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	**0.001**
Potasyum (mmol/L), n=167	4.1 ± 0.8	4.5 ± 0.9	**<0.001**

**Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.2.5. Favipiravir kullanımı ve pankreatik advers olaylar

Favipiravir kullanımı öncesinde, 5 hastada (%84.8) amilaz yüksekliği, 4 (%78.9) hastada lipaz yüksekliği ve 3 hastada (%75.0) trigliserid yüksekliği saptandı. CTCAE 5.0 terminolojisine göre pankreatik sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar bulgularına göre değişebilmektedir. CTCAE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; favipiravir kullanımı sırasında 6 hastada (%18.2) amilaz artışı ve 2 hastada (%10.5) lipaz artışı saptandı. Trigliserid yüksekliği saptanan 1 hastada advers olayın şiddet derecesinin arttığı tespit edildi. Bu bulguların tümü, advers olay olarak değerlendirildi ve kayıt edildi. Saptanan advers olayların favipiravir kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde favipiravir kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 15'te ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

Tablo 15. Favipiravir kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Pankreatik Advers Olaylar	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n(%)					Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam	
Lipaz artışı	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)	Olasılık dışı
Amilaz artışı	6 (100.0)	-	-	-	6 (100.0)	Olasılık dışı
Hipertrigliseridemi	1 (100.0)	-	-	-	1 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Favipiravir kullanımı öncesi başlangıç ve favipiravir kullanımı sonrası pankreatik laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum lipaz, amilaz ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05, Tablo 16).

Tablo 16. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları

Pankreatik Laboratuvar Bulguları	Favipiravir kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Favipiravir kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*,**
Lipaz (U/L), n= 19	33.8 ± 33.6	41.9 ± 21.3	0.209
Amilaz (U/L), n=33	67.5 ± 62.9	69.5 ± 39.2	0.770
Trigliserid (mg/dL), n=4	215.0 ± 60.6	166.3± 87.0	0.068

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

*** Bağımlı gruplarda t test*

n: Hasta sayısı.

6.2.6. Favipiravir kullanımı ve diğer advers olaylar

Dört hastada favipiravir kullanımı sırasında psikiyatri ile ilişkili advers olay geliştiği belirlendi. Hastaların tümünde gelişen psikiyatrik advers olay "deliryum" idi. Deliryum gelişimi ve favipiravir kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisi incelendiğinde "olasılık dışı" olduğu belirlendi.

Altı hastada kardiyovasküler sistem ilişkili advers olay saptandı. Favipiravir kullanımı sırasında 3 hastada atrial fibrilasyon, 1 hastada göğüs ağrısı ve 1 hastada bradikardi geliştiği belirlendi. Kardiyovasküler sistem ilişkili saptanan advers olayların tamamının CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri "derece 1" idi. Kardiyovasküler bulguların favipiravir ile nedensellik ilişkisi "olasılık dışı" olarak saptandı.

Bir hastada ise göz ile ilişkili advers olay saptandı. Favipiravir kullanımı sırasında "sol gözde kızarıklık" olduğu belirlendi. Bu bulgunun favipiravir ile nedensellik ilişkisi benzer şekilde "olasılık dışı" olarak saptandı.

Bir hastada favipiravir kullanımı sırasında santral sinir sistemi ilişkili advers olay saptandı. Hastada yaklaşık 15 saniye süren tonik-klonik nöbet geliştiği belirlendi, ancak yapılan nedensellik değerlendirmesine göre bu advers olay ile favipiravir arasındaki ilişki "olasılık dışı" olarak değerlendirildi.

Bir hastada ürogenital sistem ilişkili advers olay saptandı. Hastada favipiravir kullanımı sırasında "makroskopik hematüri" tespit edildi. Bu advers olay ile favipiravir kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisi de "olasılık dışı" olarak belirlendi.

Favipiravir kullanımı sırasında bir hastada gastrointestinal sistem ilişkili advers olay saptandı. Advers olay ile favipiravir kullanımı arasında mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Hastada, CTCAE 5.0 terminolojisine göre "derece 1" şiddetinde "diyare" olduğu belirlendi. Diyare bulgusu ile favipiravir kullanımı arasındaki ilişki, Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "olanaklı" olarak saptandı. Diyare bulgusunun, Shumock ve Thornton kriterlerine göre önlenebilirliği değerlendirildiğinde; "önlenemez" olarak tanımlandı.

6.3. Konvelesan Plazma Kullanılan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar

Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 63'ünde (%30.7) konvelesan plazma kullanımı olduğu saptandı. Bu hastalardan 13'ü (%20.6) kadın, 50'si (%79.4) erkek idi. Tanı, 59 (%93.7) hastada PCR testi ile, 4 (%6.3) hastada radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile konuldu. 49 hastada (%77.8) en az bir eşlik eden hastalık saptandı. Hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi 3.4 ± 2.6 (0-15) olarak hesaplandı. Konvelesan plazma ile tedavi edilen hastalarda; ortalama ilaç kullanım süresi 1.3 ± 0.2 (1-2) gün, ortalama hastanede kalış süresi

19.7 ± 16.1 (4-91) gün ve ortalama yoğun bakımda yatış süresi 13.5 ± 11.5 (0-79) gün idi. Konvelesan plazma kullanılan hastaların %65.1'i öldü (Tablo 17). Ölen hastaların %19.5'i kadın, %80.5'i erkek idi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (χ^2=0.090, p=0.764). Konvelesan plazma kullanılan ve ölüm ile sonuçlanan hastalar yaş dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş ve üstü olgularda, 65 yaş altı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (χ^2=0.650, p=420).

Tablo 17. Konvelesan plazma kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD	65.2 ± 13.7
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	13 (20.6)
Erkek	50 (79.4)
COVID-19 tanı yöntemi, n (%)	
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	59 (93.7)
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	4 (6.3)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Var	49 (77.8)
Yok	14 (22.2)
Charlson komorbidite indeksi, ortalama ± SD	3.4 ± 2.6
Hastanede kalış süresi (gün), ortalama ± SD	19.7 ± 16.1
Yoğun bakımda kalış süresi (gün), ortalama ± SD	13.5 ± 11.5
Mortalite, n (%)	
Var	41 (65.1)
Yok	22 (34.9)

n: Hasta sayısı

** Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 63'ünde konvelesan plazma kullanımı mevcut idi. Hesaplamalar 63 hastaya göre yapılmıştır.*

6.3.1. Konvelesan plazma kullanımı ve gelişen advers olaylar

Konvelesan plazma tedavisi uygulanan 63 hastanın Probel HBYS ve klinik gözlem notları değerlendirildi. Konvelesan plazma uygulaması sonrası bir hastada "bronkospazm" geliştiği tespit edildi. Bu bulgu, "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi "derece 2" idi. Bronkospazm bulgusu ile konvelesan plazma kullanımı arasındaki ilişki, Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "olanaklı" olarak saptandı. Bronkospazm bulgusunun Shumock ve Thornton kriterlerine göre önlenebilirliği değerlendirildiğinde "önlenemez" olarak tanımlandı.

6.4. Hidroksiklorokin Kullanan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar

Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 43 (%21) hastada hidroksiklorokin kullanımı olduğu saptandı. Bu hastalardan 17'si (%39.5) kadın, 26'sı (%60.5) erkek idi. Tanı, 31 hastada PCR testi ile, 12 hastada tanı radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile konuldu. Kırk bir hastada (%95.3) en az bir eşlik eden hastalık saptandı. Hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi 4.6 ± 2.1 (0-10) olarak hesaplandı. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda; ortalama ilaç kullanım süresi 5.6 ± 1.6 (5-10) gün, ortalama hastanede kalış süresi 17.5 ± 14.8 (4-91) gün ve ortalama yoğun bakımda yatış süresi 11.9 ± 13.5 (0-79) gün idi. Hidroksiklorokin kullanılan hastaların %81.4'ü öldü (Tablo 18). Ölen hastaların %42.9'u kadın, %57.1'i erkek idi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (χ^2=0.869, p=0.351). Hidroksiklorokin kullanılan ve ölüm ile sonuçlanan hastalar yaş dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş ve üstü olgularda ölüm, 65 yaş altı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi (χ^2=10.637, p=0.001).

Tablo 18. Hidroksiklorokin kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD	76.6 ± 12.8
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	17 (39.5)
Erkek	26 (60.5)
COVID-19 tanı yöntemi, n (%)	
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	31 (72.1)
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	12 (27.9)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Var	41 (95.3)
Yok	2 (4.7)
Charlson komorbidite indeksi, ortalama ± SD	4.6 ± 2.1
İlaç kullanım süresi (gün), ortalama ± SD	5.6 ± 1.6
Hastanede kalış süresi (gün)	17.5 ± 14.8
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	11.9 ± 13.5
Mortalite, n (%)	
Var	35 (81.4)
Yok	8 (18.6)

n: Hasta sayısı

**** Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 43'ünde hidroksiklorokin kullanımı mevcut idi. Hesaplamalar 43 hastaya göre yapılmıştır.***

6.4.1. Hidroksiklorokin kullanımı ve hematolojik advers olaylar

Hidroksiklorokin kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 36 hastada (%83.8) anemi, 13 hastada (% 30.1) trombositopeni, 4 hastada (%9.3) lökopeni ve 1 hastada (%2.3) nötropeni saptandı. Saptanan bu hematolojik anormallikler birer advers olay olmakla birlikte, hidroksiklorokin kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde hidroksiklorokin kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu nedensellik ilişkisi "olasılık dışı"

olarak saptandı. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan hematolojik advers olayların şiddeti ve nedensellik ilişkisi

Hematolojik Advers Olay	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)					Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	**Derece 2**	**Derece 3**	**Derece 4**	**Toplam**	
Anemi	28 (77.7)	5 (13.9)	3 (8.4)	-	36 (100)	Olasılık dışı
Trombositopeni	12 (92.3)	-	1 (7.7)	-	13 (100)	Olasılık dışı
Lökopeni	4 (100.0)	-	-	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Nötropeni	1 (100.0)	-	-	-	1 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta Sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve hidroksiklorokin kullanımı sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla p=0.002, p=0.001 ve p<0.001, Tablo 20).

Tablo 20. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar bulguları

Hematolojik Laboratuvar Bulguları	**Hidroksiklorokin kullanımı öncesi (ortalama ± SD)**	**Hidroksiklorokin kullanımı sonrası (ortalama ± SD)**	**p değeri***
Hemoglobin (g/dL), n=43	12.8 ± 1.8	14.4 ± 19.1	0.578
Lökosit (/µL), n=43	8.4 ± 3.7	11.1 ±5.5	**0.002**
Mutlak nötrofil (/µL), n=43	6.8 ± 3.6	9.5 ± 5.1	**0.001**
Trombosit (/µL), n=43	192.1 ±87.5	238.4 ± 106.89	**<0.001**

* *Bağımlı gruplarda t test*

n: Hasta sayısı.

6.4.2. Hidroksiklorokin kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar

Hidroksiklorokin kullanımı öncesinde, 11 hastada ALT yüksekliği (%6.2), 24 hastada AST yüksekliği (%57.1), 4 hastada ALP yüksekliği (%16.0), 12 hastada GGT yüksekliği (%46.2), 8 hastada ise total bilirubin yüksekliği (%23.5) saptandı. CTCAE 5.0 terminolojisine göre hepatobiliyer sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar değerlerine göre kriterler değişebilmektedir. Buna göre; hidroksiklorokin kullanımı sırasında 21 (%50.0) hastada AST artışı, 17 (%40.5) hastada ALT artışı, 9 (%34.6) hastada GGT artışı, 7 (%28.0) hastada ALP artışı ve 8 (%23.5) hastada total bilirubin artışı saptandı. Bu bulguların tümü birer advers olay olarak kayıt edildi.

AST artışı görülen hastaların 5'inde (%23.8), ALT artışı görülen hastaların 5'inde (%29.4), GGT artışı görülen hastaların 1'inde (%11.1), ALP artışı görülen hastaların 3'ünde (%42.9) ve total bilirubin artışı görülen hastaların 2'sinde (%25.0) hidroksiklorokin kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle bu advers olaylar birer "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Toplamda 8 (%19.0) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu olduğu tespit edildi.

Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının CTCAE 5.0 terminolojisine göre "*şiddet derecesi*", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "*nedensellik ilişkisinin gücü*", Shumock ve Thornton kriterlerine göre "*önlenebilirlikleri*" değerlendirildi. Beş AST artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 2 hastada (%80.0) "derece 1", 1 hastada (%20.0) "derece 3" olarak saptandı. Dört hastada Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü "olanaklı", 1 hastada ise "olası" olarak saptanırken; WHO-UMC'ye göre 5 hastada nedensellik ilişki gücü "olanaklı" olarak saptandı. AST artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 4 hastada (%80.0) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" ve 1 hastada (%20.0) "muhtemelen önlenebilir" olarak saptandı (Tablo 21).

Beş ALT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 2 hastada (%40) "derece 1", 3 hastada (%60) "derece 2" olarak saptandı. Beş ALT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamanında (%100.0) "olanaklı" olarak saptandı. ALT artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; 4 hastada (%80.0) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" ve 1 hastada (%20.0) "muhtemelen önlenebilir" olarak saptandı (Tablo 21).

Bir GGT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 1 hastada (%100.0) “derece 1” olarak saptandı. Bir GGT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü, hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. GGT artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde; 1 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 21).

Üç ALP artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 3 hastada (%100.0) “derece 1” olarak saptandı. Üç ALP artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. ALP artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 3 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 21).

İki total bilirubin artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 1 hastada (%50.0) “derece 1”, 1 hastada (%50.0) “derece 3” olarak saptandı. İki total bilirubin artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamamında (%100.0) “olanaklı” olarak saptandı. Total bilirubin artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 2 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu “önlenemez” olarak saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda görülen hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri

Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)				Nedensellik ilişkisi, n (%)		Önlenebilirlik, n (%)
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Naranjo Kriterleri	WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi	Shumock ve Thornton kriterleri
AST artışı, n=5	4 (80.0)	-	1 (20.0)	-	Olanaklı 4 (80.0) Olası 1 (20)	Olanaklı 5 (100.0)	Önlenemez 4 (80.0) Olasılıkla önlenebilir 1 (20.0)
ALT artışı, n=5	2 (40.0)	3 (60.0)	-	-	Olanaklı 5 (100.0)	Olanaklı 5 (100.0)	Önlenemez 4 (80.0) Olasılıkla önlenebilir 1 (20.0)
GGT artışı, n=1	1 (100.0)	-	-	-	Olanaklı 1 (100.0)	Olanaklı 1 (100.0)	Önlenemez 1 (100.0)
ALP artışı, n=3	3 (100.0)	-	-	-	Olanaklı 3 (100.0)	Olanaklı 3 (100.0)	Önlenemez 3 (100.0)
Total bilirubin artışı, n=1	1 (50.0)	-	1 (50.0)	-	Olanaklı 2 (100.0)	Olanaklı 2 (100.0)	Önlenemez 2 (100.0)

n: Advers ilaç reaksiyonu görülen hasta sayısı
CTCAE 5.0 : Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Hidroksiklorokin kullanımı öncesi başlangıç ve favipravir kullanımı sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05, Tablo 22).

Tablo 22. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları

Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	**Hidroksiklorokin kullanımı öncesi (ortalama ± SD)**	**Hidroksiklorokin kullanımı sonrası (ortalama ± SD)**	**p değeri**
AST (U/L), n=42	83.6 ± 137.3	83.8 ±108.7	0.994
ALT (U/L), n=42	87.3 ± 334.5	65.2 ± 74.3	0.611
GGT (U/L), n=26	105.0 ± 145.2	131.4 ± 142.8	0.106
ALP (U/L), n=25	94.2 ±52.9	111.8 ±80.7	0.326
Total bilirubin (mg/dL), n=34	11.0 ± 0.5	0.9 ± 0.7	0.672

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

***Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.4.3. Hidroksiklorokin kullanımı ve renal advers olaylar

Hidroksiklorokin kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 30 hastada (%69.8) kreatinin yüksekliği, 1 hastada (%7.7) hiperürisemi saptandı ve advers olay olarak kayıt edildi. Kreatinin yüksekliği görülen 30 hastadan 3'ü (%10.0) hidroksiklorokin kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Hiperürisemi görülen hastada ise hidroksiklorokin kullanımı ile nedensellik ilişki gücü "olasılık dışı" olarak belirlendi. Toplamda 3 (%7.0) hastada renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu saptandı. Hidroksiklorokin kullanımı sonrasında renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonunun CTCAE 5.0 terminolojisine göre "*şiddet derecesi*", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "nedensellik ilişkisinin gücü", Shumock ve Thornton kriterlerine göre "önlenebilirliği" değerlendirildi. Üç kreatinin yüksekliğinin şiddeti değerlendirildiğinde; 1 (%33.3) hastada "derece 1", 1 (%33.3) "derece 2" ve 1 (%33.3) hastada "derece 3" olarak saptandı. Üç kreatinin yüksekliğinin WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine

göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamamında (%100.0) "olanaklı" olarak saptandı. Kreatinin yüksekliği, Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirliği değerlendirildiğinde 2 hastada (%66.7) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" ve 1 hastada (%33.3) "olasılıkla önlenebilir" olarak değerlendirildi.

Hidroksiklorokin kullanımı öncesi başlangıç ve hidroksiklorokin kullanımı sonrası renal sistem ile ilişkili laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası kreatinin ve ürik asit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (p>0.05, Tablo 23).

Tablo 23. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen renal sistem ilişkili laboratuvar bulguları

Renal Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	**Hidroksiklorokin kullanımı öncesi (ortalama ± SD)**	**Hidroksiklorokin kullanımı sonrası (ortalama ± SD)**	**p değeri*,****
Kreatinin (mg/dL), n=43	1.4 ± 0.9	2.1 ± 1.7	0.066
Ürik asit (mg/dL), n=13	5.4 ± 1.9	4.3 ±1.8	0.064

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

***Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.4.4. Hidroksiklorokin kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar

Hidroksiklorokin kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 34 hastada (%97.1) hiperglisemi, 1 hastada hipoglisemi (%2.9), 24 hastada hipokalsemi (%97.7), 13 hastada hipernatremi (%37.2), 12 hastada (%34.9) hiponatremi, 13 hastada hipermagnazemi, 3 hastada hipomagnazemi, 11 hastada (%26.8) hiperkalemi, 7 hastada (%17.1) hipokalemi saptandı ve tümü birer advers olarak kayıt edildi. Ancak, hidroksiklorokin kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde; hidroksiklorokin kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ilişkili advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 24'te ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

Tablo 24. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Metabolizma ve Beslenme İlişkili Advers Olay	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)				Toplam	Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		
Hiperglisemi	29 (85.3)	-	5 (14.7)	-	34 (100.0)	Olasılık dışı
Hipoglisemi	1 (100.0)	-	-	-	1 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalsemi	21 (87.5)	3 (12.5)	-	-	24 (100.0)	Olasılık dışı
Hipernatremi	7 (53.8)	3 (23.1)	3 (23.1)	-	13 (100.0)	-
Hiponatremi	10 (83.4)	1 (8.3)	1 (8.3)		12 (100.0)	Olasılık dışı
Hipermagnazemi	6 (46.2)	2 (15.4)	5 (38.4)	-	13 (100.0)	-
Hipomagnazemi	3 (100.0)	-	-		3 (100.0)	Olasılık dışı
Hiperkalemi	6 (54.5)	2 (18.1)	1 (9.3)	2 (18.1)	11 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalemi	7 (100.0)	-	-	-	7 (100.0)	Olasılık dışı

n: Advers olay görülen hasta sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Hidroksiklorokin kullanımı öncesi başlangıç ve hidroksiklorokin kullanımı sonrası metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum glukoz, sodyum, magnezyum ve potasyum düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek, serum kalsiyum düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (sırasıyla p=0.011, p=0. 009, p=0.001, p=0.005 ve p=0.045, Tablo 25).

Tablo 25. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ilişkili laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Metabolizma ve Beslenme ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Hidroksiklorokin kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Hidroksiklorokin kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*,**
Glukoz (mg/dL), n=35	142.6 ± 60.6	191.1 ± 110.6	**0.011**
Kalsiyum (mmol/L), n=25	8.1 ± 0.7	5.6 ± 7.9	**0.045**
Sodyum (mmol/L), n=40	137.4 ± 5.9	141.4 ± 6.9	**0.009**
Magnezyum (mmol/L), n=26	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	**0.001**
Potasyum (mmol/L), n=41	4.1 ± 0.5	4.5 ± 0.9	**0.005**

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

***Bağımlı gruplarda t testi*

n: Hasta sayısı.

6.4.5. Hidroksiklorokin kullanımı ve pankreatik advers olaylar

Hidroksiklorokin kullanımı öncesinde, 2 (%18.2) hastada amilaz yüksekliği, 3 hastada (%100.0) trigliserid yüksekliği saptanırken, lipaz yüksekliği olan hasta tespit edilmedi. CTCAE 5.0 terminolojisine göre pankreatik sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar bulgularına göre kriterler değişebilmektedir. CTCAE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; hidroksiklorokin kullanımı sırasında 4 hastada (%36.4) hastada amilaz artışı saptandı. Trigliserid yüksekliği saptanan 3 hastada advers olayın şiddet derecesi değişmedi. Bu bulgular birer advers olay olarak kayıt edildi. Saptanan advers olayların hidroksiklorokin kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde; hidroksiklorokin kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 26'da ayrıntılı olarak verildi.

Tablo 26. Hidroksiklorokin kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Pankreatik Advers Olaylar	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)					Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam	
Amilaz artışı	2 (50.0)	-	2 (50.0)	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Hipertrigliseridemi	3(100.0)		-	-	3 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta Sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Hidroksiklorokin kullanımı öncesi başlangıç ve hidroksiklorokin kullanımı sonrası pankreatik laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum lipaz, amilaz ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 27).

Tablo 27. Hidroksiklorokin kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları

Pankreatik Laboratuvar Bulguları	Hidroksiklorokin kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Hidroksiklorokin kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Lipaz (U/L), n= 2	24.5 ± 16.3	32.5 ± 20.5	0.655
Amilaz (U/L), n=11	72.1 ± 37.6	134.6 ± 158.4	0.142
Trigliserid (mg/dL), n=3	255.7 ± 24.7	208.7 ± 25.4	0.109

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

6.4.6. Hidroksiklorokin kullanımı ve diğer advers olaylar

Hastaların Probel HBYS kayıt sistemi ve basılı dosya kayıtlarından advers olaylara ilişkin günlük gözlem notları değerlendirildiğinde; dermatolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve/veya santral sinir sistemi ilişkili herhangi bir advers olay saptanmadı.

Kadiyovasküler sistem ilişkili günlük gözlem notlarında; hidroksiklorokin kullanımı olan 43 hastanın tedavi öncesi çekilen başlangıç ve 14. saat kontrol elektrokardiyogramlarında (EKG) QT intervalindeki değişimin takip edildiği saptandı. Günlük gözlem notunda 1 hastada QT intervalinde 50 msn'den fazla uzama olması nedeniyle hidroksiklorokin kullanımına son verildiği belirlendi. Günlük gözlem notlarında bazal QT intervalinin <450 msn, 14. saat QT intervalinin 492 msn olduğu saptandı. Hidroksiklorokin kesildikten 24 saat sonra çekilen EKG'de QT intervalinin 451 msn olduğu, 48 saat sonra çekilen EKG'de ise bazal QT intervaline benzer şekilde <450 msn olduğu öğrenildi. Hidroksiklorokin kullanımı sonrasında gelişen QT intervali uzamasının şiddeti CTCAE kriterlerine göre "derece 3" olarak saptandı. WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü sırasıyla "kesin" ve "olası", Shumock ve Thornton kriterlerine göre önlenebilirliği ise "olasılıkla önlenebilir" olarak değerlendirildi.

6.5. Tosilizumab Kullanan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Advers Olaylar

Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan 22'sinde (%10.7) tosilizumab kullanımı olduğu saptandı. Bu hastalardan 5'i (%22.7) kadın, 17'si (%77.3) erkek idi. Tanı, 17 hastada (%77.3) PCR testi ile, 5 hastada (%22.7) radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular ile konuldu. On altı hastada (%72.7) en az bir eşlik eden hastalık saptandı. Olguların ortalama Charlson komorbidite indeksi 3.9 ± 3.2 (0-15) olarak hesaplandı. Tosilizumab ile tedavi edilen hastalarda; ortalama ilaç kullanım süresi 1.3 ± 0.2 (1-2) gün, ortalama hastanede kalış süresi 16.9 ± 7.9 (5-32) gün ve ortalama yoğun bakımda yatış süresi 10.9 ± 7.8 (0-24) gün olarak saptandı. Tosilizumab kullanılan hastaların %63.6'sı öldü (Tablo 28). Ölen hastaların %14.3'ü kadın, %85.7'si erkek idi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (χ^2=1.562, p=0.211). Tosilizumab kullanılan ve ölüm ile sonuçlanan hastalar yaş dağılımlarına göre değerlendirildiğinde; 65 yaş ve üstü olgularda ölüm, 65 yaş altı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi (χ^2=4.426, p=0.035).

Tablo 28. Tosilizumab kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (yıl), ortalama ± SD	66.3 ± 16.5
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	5 (22.7)
Erkek	17 (77.3)
COVID-19 tanı yöntemi, n (%)	
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	17 (77.3)
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	5 22.7)
Eşlik eden hastalık, n (%)	
Var	16 (72.7)
Yok	6 (27.3)
Charlson komorbidite indeksi, ortalama ± SD	3.9 ± 3.2
İlaç kullanım süresi (gün), ortalama ± SD	1.3 ± 0.5
Hastanede kalış süresi (gün)	16.9 ± 7.9
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	10.9 ± 7.8
Mortalite, n (%)	
Var	14 (63.6)
Yok	8 (36.4)

n: Hasta sayısı

**** Çalışmaya dahil edilen 205 hastadan22'sinde tosilizumab kullanımı mevcut idi. Hesaplamalar 22 hastaya göre yapılmıştır.***

6.5.1. Tosilizumab kullanımı ve hematolojik advers olaylar

Tosilizumab kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 17 hastada (%%77.3) anemi, 3 hastada (%13.6) trombositopeni, 1 hastada (%4.5) lökopeni, 1 hastada (%4.5) nötropeni geliştiği saptandı ve birer advers olay olarak kayıt edildi.

Trombositopeni saptanan 3 hastadan 1'i (%33.3) tosilizumab kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Lökopeni, anemi ve nötropeni görülen hastalarda ise tosilizumab kullanımı ile nedensellik ilişki gücü "olasılık

dışı" olarak belirlendi. Toplamda 1 (%4.5) hastada hematolojik advers ilaç reaksiyonu saptandı. Tosilizumab kullanımı sırasında bir olguda saptanan hematolojik advers ilaç reaksiyonunun (trombositopeni) CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi "derece 1", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre nedensellik ilişkisinin gücü "olanaklı" ve Shumock ve Thornton kriterlerine göre önlenebilirliği "olasılıkla önlenebilir" olarak değerlendirildi.

Tosilizumab kullanımı öncesi ve tosilizumab kullanımı sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası trombosit sayısında anlamlı bir artış saptandı (p=0.013). Tosilizumab kullanımı sonrası hemoglobin, mutlak nötrofil ve lökosit sayılarında ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0.505, p=0.897 ve p=0.897, Tablo 29).

Tablo 29. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar bulguları

Hematolojik Laboratuvar Bulguları	Tosilizumab kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Tosilizumb kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Hemoglobin (g/dL) , n=22	11.9 ± 1.7	11.6 ± 2.2	0.505
Lökosit (/µL), n=22	10.3 ± 4.8	11.4 ±6.9	0.897
Mutlak nötrofil (/µL), n=22	8.9 ± 4.6	9.9 ± 6.5	0.897
Trombosit (/µL), n=22	241.1 ± 117.2	278.7 ± 140.6	**0.013**

* *Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

6.5.2. Tosilizumab kullanımı ve hepatobiliyer sistem ilişkili advers olaylar

Tosilizumab kullanımı öncesinde, 16 (%76.2) hastada AST yükskekliği, 15 (%68.2) hastada ALT yüksekliği, 16 (%80.0) hastada GGT yüksekliği, 8 (%40.0) hastada ALP yüksekliği ve 4 (%20.0) hastada ise total bilirubin yüksekliği saptandı. CTCAE 5.0 terminolojisine göre, hepatobiliyer sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar değerlerine göre değişebilmektedir. CTCAE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; tosilizumab kullanımı sırasında 6 (%28.6) hastada AST artışı, 5 (%22.7) hastada ALT artışı, 1 (%5.0) hastada GGT artışı, 1 (%5.0) hastada total bilirubin artışı saptandı ve bu bulguların tümü birer advers olay olarak kayıt edildi.

AST artışı görülen 5 (%83.3), ALT artışı görülen 5 (%100.0) ve GGT artışı görülen 1 hastada (%100.0) tosilizumab kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle bu advers olaylar, birer "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Toplamda 6 (%27.3) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu olduğu tespit edildi.

Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının CTCAE 5.0 terminolojisine göre "*şiddet derecesi*", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre "*nedensellik ilişkisinin gücü*", Shumock ve Thornton kriterlerine göre "*önlenebilirlikleri*" değerlendirildi. Beş AST artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 3 hastada (%60.0) "derece 1", 2 hastada (%40.0) "derece 3" olarak saptandı. Beş ALT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü 4 hastada "olanaklı", 1 hastada (%20.0) "olası" olarak saptandı. AST artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 4 hastada (%80.0) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" ve 1 hastada "muhtemelen önlenebilir" olarak saptandı (Tablo 30).

Beş ALT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 4 hastada (%80) "derece 1", 1 hastada (%20.0) "derece 2" olarak saptandı. Beş ALT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü 4 hastada "olanaklı", 1 hastada (%20.0) "olası" olarak saptandı. ALT artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 4 hastada (%80.0) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" ve 1 hastada "muhtemelen önlenebilir" olarak saptandı (Tablo 30).

Bir GGT artışı advers ilaç reaksiyon şiddeti; 1 hastada (%100.0) "derece 1" olarak saptandı. Bir GGT artışının WHO-UMC ve Naranjo kriterlerine göre nedensellik ilişki gücü hastaların tamanında (%100.0) "olanaklı" olarak değerlendirildi. GGT artışı Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirlikleri değerlendirildiğinde 1 hastada (%100.0) advers ilaç reaksiyonu "önlenemez" olarak saptandı (Tablo 30).

Tablo 30. Tosilizumab kullanan hastalarda saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının şiddet derecesi, nedensellik ilişkisi ve önlenebilirlikleri

Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)				Nedensellik ilişkisi, n (%)		Önlenebilirlik, n (%)
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Naranjo Kriterleri	WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi	Shumock ve Thornton kriterleri
AST artışı, n=5	3 (60.0)	2 (40.0)	-	-	Olanaklı 4 (80.0)	Olanaklı 4 (80.0)	Önlenemez 4 (80.0)
					Olası 1 (20.0)	Olası 1 (20.0)	Olasılıkla önlenebilir 1 (20.0)
ALT artışı, n=5	4 (80)	(20)	-	-	Olanaklı 4 (80.0)	Olanaklı 4 (80.0)	Önlenemez 4 (80.0)
					Olası 1 (20.0)	Olası 1 (20.0)	Olasılıkla önlenebilir 1 (20.0)
GGT artışı, n=1	1 (100)	-	-	-	Olanaklı 1 (100.0)	Olanaklı 1 (100.0)	Önlenemez 1 (100.0)

n: Advers ilaç reaksiyonu görülen hasta sayısı
CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Tosilizumab kullanımı öncesi başlangıç ve tosilizumab kullanımı sonrası hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası AST, ALT, GGT, ALP ve total bilirubin ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 31).

Tablo 31. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hepatobiliyer laboratuvar bulguları

Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Tosilizumab kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Tosilizumab kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
AST (U/L), n=21	85.6 ± 44.8	131.7 ± 153.9	0.313
ALT (U/L), n=22	76.3 ± 55.8	96.8 ± 74.3	0.651
GGT (U/L), n=20	177.3 ± 165.1	163.9 ± 136.7	0.263
ALP (U/L), n=20	140.8 ± 122.9	135.9 ± 126.0	0.305
Total bilirubin (mg/dL), n=20	1.0 ± 0.6	0.9 ± 0.4	0.409

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

6.5.3. Tosilizumab kullanımı ve renal advers olaylar

Tosilizumab kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 5 hastada (%22.7) kreatinin yüksekliği ve 2 hastada (%14.3) hiperürisemi saptandı. Bu durumlar birer advers olay olmakla birlikte, tosilizumab kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde; tosilizumab kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan renal advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 32'de özetlenmiştir.

Tosilizumab kullanımı öncesi başlangıç ve tosilizumab kullanımı sonrası renal sistem ile ilişkili laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası kreatinin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, ürik asit değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla, $p=0.035$, $p=0.594$, Tablo 33).

Tablo 32. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan pankreatik advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Renal Advers Olay	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)					Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam	
Kreatinin artışı	3 (60.0)	2 (40.0)	-	-	5 (100.0)	Olasılık dışı
Hiperürisemi	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)	Olasılık dışı

n: Hasta sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Tablo 33. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen hematolojik laboratuvar bulguları

Renal Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Toslizumab kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Toslizumab kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Kreatinin (mg/dL), n=22	1.3 ± 2.1	1.6 ± 2.1	**0.035**
Ürik asit (mg/dL), n=14	5.2 ± 1.5	5.4 ± 2.5	0.594

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

6.5.4. Tosilizumab kullanımı ve metabolizma/beslenme ilişkili advers olaylar

Tosilizumab kullanımı sırasında, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; 16 hastada (%80.9) hiperglisemi, 18 hastada (%90.0) hipokalsemi, 4 hastada hipernatremi (%18.2), 4 hastada (%18.2) hiponatremi, 4 hastada hipermagnazemi (%21.1), 2 hastada (%10.5) hipomagnazemi, 3 hastada (%13.6) hiperkalemi, 2 hastada (%9.0) hipokalemi saptandı ve tümü birer advers olarak kayıt edildi. Ancak, tosilizumab kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde;

tosilizumab kullanımına bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişimi "olasılık dışı" olarak saptandı. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ilişkili advers olayların CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet dereceleri Tablo 34'te ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

Tablo 34. Tosilizumab kullanımı sırasında saptanan metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olayların şiddet dereceleri ve nedensellik ilişkisi

Metabolik ve Beslenme İlişkili Advers Olay	**CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi, n (%)**					**Nedensellik ilişkisinin gücü**
	Derece 1	**Derece 2**	**Derece 3**	**Derece 4**	**Toplam**	
Hiperglisemi	15 (93.8)	1 (6.2)	-	-	16 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalsemi	17 (94.4)	1 (5.6)	-	-	18 (100.0)	Olasılık dışı
Hipernatremi	3 (75.0)	-	1 (25.0)	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Hiponatremi	4 (100.0)	-	-	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Hipermagnazemi	3 (75.0)	-	1 (25.0)	-	4 (100.0)	Olasılık dışı
Hipomagnazemi	2 (100.0)	-	-	-	2 (100.0)	Olasılık dışı
Hiperkalemi	2 (66.7)	1 (33.3)	-	-	3 (100.0)	Olasılık dışı
Hipokalemi	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-	2 (100.0)	Olasılık dışı

n: Advers olay görülen hasta sayısı

CTCAE 5.0: Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri 5.0

Tosilizumab kullanımı öncesi başlangıç ve tosilizumab kullanımı sonrası metabolizma ve beslenme ile ilişkili laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum glukoz, kalsiyum, magnezyum ve potasyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla, p=0.765, p=0.121, p=0.243 ve p=0.897). Serum sodyum düzeyinin ise tosilizumab kullanımı sonrasında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (p=0.004, Tablo 35).

Tablo 35. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen metabolizma ve beslenme ilişkili laboratuvar bulguları

Metabolizma ve Beslenme ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Toslizumab kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Tosilizumab kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Glukoz (mg/dL), n=20	173.9 ± 79.0	187.8 ± 90.9	0.765
Kalsiyum (mmol/L), n=20	7.9 ± 0.7	8.1 ± 0.8	0.121
Sodyum (mmol/L), n=22	137.5 ± 6.4	139.6 ± 4.9	**0.004**
Magnezyum (mmol/L), n=19	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.243
Potasyum (mmol/L), n=22	4.2 ± 0.9	4.2 ± 0.7	0.897

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

6.5.5. Tosilizumab kullanımı ve pankreatik advers olaylar

Tosilizumab kullanımı öncesinde, 2 (%18.2) hastada amilaz yüksekliği, 1 hastada (%100.0) trigliserid yüksekliği saptanırken, 1 hastada (%25.0) lipaz yüksekliği saptandı. CTCAE 5.0 terminolojisine göre pankreatik sistem ilişkili advers olayların değerlendirilmesinde kriterler, ilaç kullanımı öncesi başlangıç laboratuvar bulgularına göre değişebilmektedir. CTCAE kriterlerine göre değerlendirildiğinde; tosilizumab kullanımı sırasında 2 hastada (%50.0) hastada lipaz artışı, 1 hastada (%9.1) amilaz artışı ve 1 hastada (%100.0) hipertrigliseridemi saptandı. Bu bulguların tümü, birer advers olay olarak kayıt edildi. Bir hastada saptanan lipaz artışı ile tosilizumab kullanımı arasında mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle bu advers olay "advers ilaç reaksiyonu" olarak kayıt edildi. Tosilizumab kullanımı sırasında bir olguda saptanan lipaz yüksekliğinin CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi "derece 1", Naranjo kriterleri ve WHO-UMC nedensellik değerlendirme sistemine göre nedensellik ilişkisinin gücü "olanaklı" ve Shumock ve Thornton kriterlerine göre önlenebilirliği "önlenemez" olarak değerlendirildi.

Tosilizumab kullanımı öncesi başlangıç ve tosilizumab kullanımı sonrası pankreatik laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; ilaç kullanımı sonrası serum lipaz ve amilaz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla, p= 0.144 ve p=0.859, Tablo 36).

Tablo 36. Tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen pankreatik laboratuvar bulguları

Pankreatik Laboratuvar Bulguları	Tosilizumab kullanımı öncesi (ortalama ± SD)	Tosilizumab kullanımı sonrası (ortalama ± SD)	p değeri*
Lipaz (U/L), n= 4	42.8 ± 13.2	100.8 ± 82.1	0.144
Amilaz (U/L), n=11	76.2 ± 65.0	67.1 ± 31.0	0.859
Trigliserid (mg/dL), n=1	374.0	468.0	-

**Wilcoxon işaretli sıralar testi*

n: Hasta sayısı.

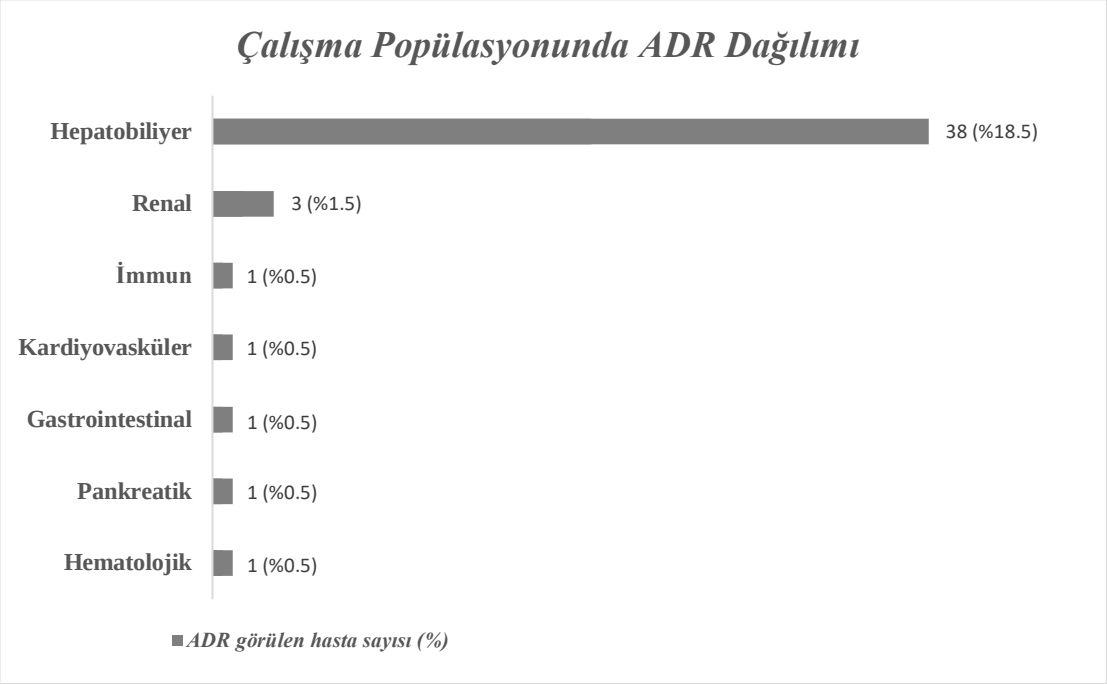
6.5.6. Tosilizumab kullanımı ve diğer advers olaylar

Hastaların Probel HBYS kayıt sistemi ve basılı dosya kayıtlarından advers olaylara ilişkin günlük gözlem notları değerlendirildiğinde; dermatolojik, gastrointestinal, psikiyatrik, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ilişkili herhangi bir advers olay saptanmadı.

6.6. COVID-19 Endikasyonu ile Favipravir, Konvelesan Plazma, Hidroksiklorokin ve Tosilizumab Kullanımına Bağlı Advers Reaksiyonlar ve Risk Faktörleri

COVID-19 tanısı ile tedavi alan tüm hastalarda advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) dağılımı değerlendirildiğinde; 205 hastanın 38'inde (%18.5) hepatobiliyer, 3'ünde (%1.5) renal, 1'inde (%0.5) immun sistem, 1'inde (%0.5) kardiyovasküler sistem, 1'inde (%0.5) gastrointestinal sistem, 1'inde (%0.5) pankreatik ve 1'inde (%0.5) hematolojik sistem ilişkili advers reaksiyonlar görüldüğü tespit edildi (Şekil 2). Toplam 44 (%21.5) hastada advers ilaç reaksiyonu tespit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu mevcut idi.

Şekil 2. Çalışma popülasyonunda saptanan advers ilaç reaksiyonlarının dağılımı



Advers ilaç reaksiyonu insidansını etkileyen etmenler incelendiğinde; erkek hastalarda kadınlara göre ADR insidansı daha yüksek bulundu (p=0.043). ADR görülen grupta yoğun bakımda yatış süresi, ADR görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0.039, Tablo 37).

Tek değişkenli analizde advers ilaç reaksiyonu ile anlamlı ilişkisi bulunan cinsiyet ve yoğun bakımda yatış gün sayısı ile birlikte yaş değişkeninin de model alındığı çok değişkenli lojistik regresyon analizi (backward LR) yapıldı. Çok değişkenli analiz sonrası sadece cinsiyetin anlamlılığını sürdürdüğü; erkeklerde advers ilaç reaksiyonu olasılığının kadınlardan 2.49 kat (%95 GA 1.01-5.00) daha fazla olduğu belirlendi.

Tablo 37. Advers ilaç reaksiyonları ile risk faktörlerinin dağılımı

	Advers reaksiyon olmayan n (%)	Advers reaksiyon olan n (%)	p değeri*,**
Yaş			
<64 yaş	51 (%78.5)	14 (%21.5)	0.986
≥65 yaş	110 (%78.6)	30 (%21.4)	
Cinsiyet			
Kadın	59 (%86.8)	9 (%13.2)	**0.043**
Erkek	102 (%74.5)	35 (%25.5)	
Tanı Yöntemi			
Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)	141 (%80.1)	35 (%19.9)	0.175
Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	20 (%69.0)	9 (%31.0)	
Eşlik eden hastalık			
Var	136 (%78.2)	38 (%21.8)	0.756
Yok	25 (%80.6)	6 (%19.4)	
Hastanede yatış süresi (gün)	18.6±11.9	18.5 ± 14.7	0.239
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	10.8 ± 8.0	12.1 ± 8.0	**0.039**

***Ki kare testi*

***Bağımsız gruplarda t test*

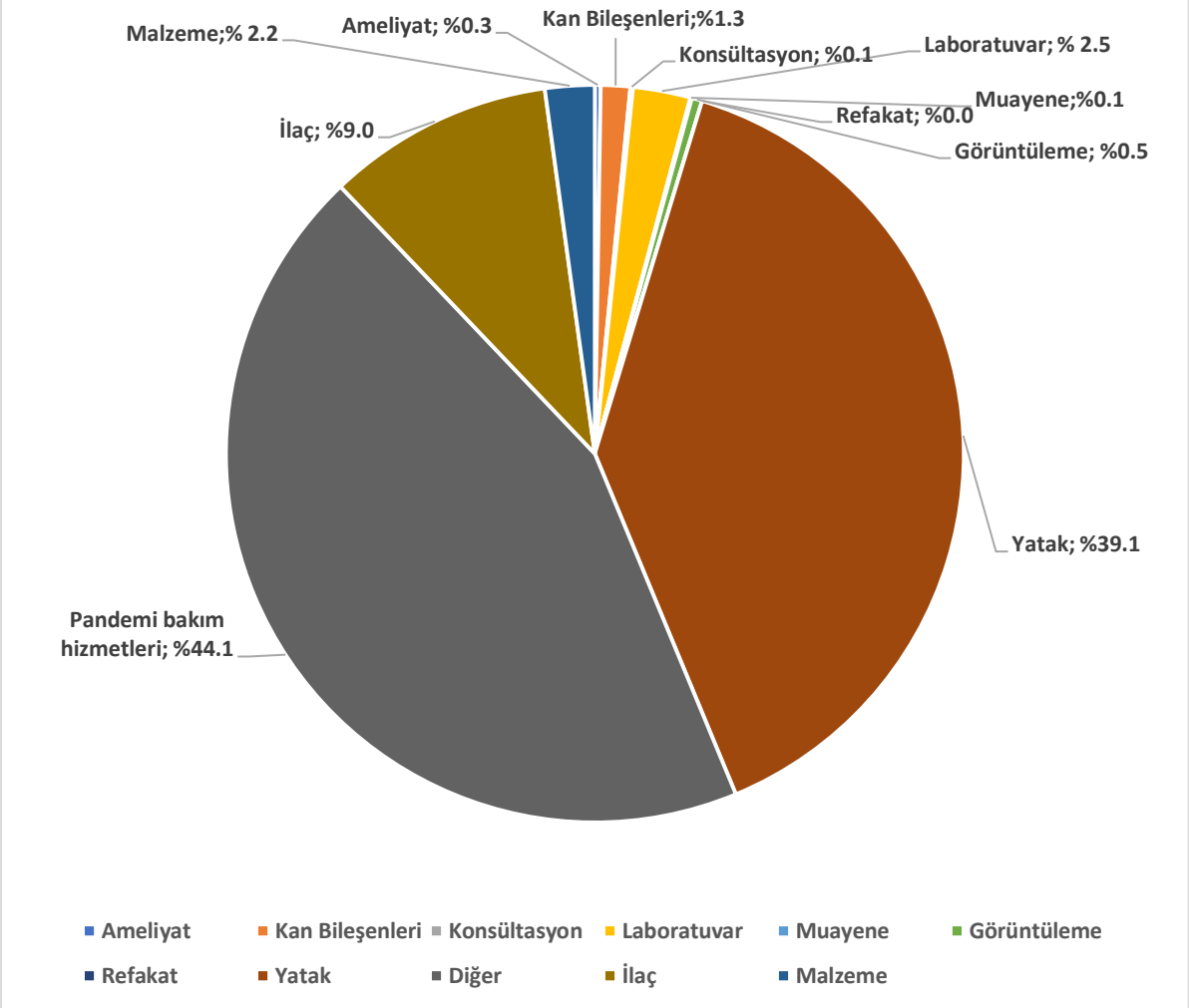
6.7. Maliyet

6.7.1. Hastalarda Tıbbi Doğrudan Maliyeti Oluşturan Bileşenler

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane yatış süresi boyunca "tıbbi doğrudan maliyetleri" değerlendirildi. Tıbbi doğrudan maliyetler, Probel HBYS sistemi kullanılarak elde edildi. Bu sistemde maliyetler; hizmet maliyetleri (ameliyat, kan ve kan bileşenleri kullanımı, laboratuvar, görüntüleme, muayene, yatak, refakat, konsültasyon, diğer), ilaç ve malzeme maliyetleri olarak gruplanmaktadır. Tablo 38'de çalışmada değerlendirilen ilaç ve ilaç dışı tedavi alan hastalarda toplam maliyeti oluşturan bileşenler ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hastaların toplam tıbbi doğrudan maliyetlerinin %44.1'ü pandemi bakım hizmeti, entübasyon, enjeksiyon uygulaması (kısaca "pandemi bakım hizmetleri" olarak belirtilecektir) gibi hizmetler, %39.1'i yatak maliyetleri (gündüz yatak ücreti, standart yatak ücreti, yoğun bakım ve üçüncü basamak yoğun bakım hastası maliyetleri), %9.94'ü hastaya uygulanan ilaç maliyetleri, %2.5'i laboratuvar maliyetleri (hemogram, biyokimya, idrar tetkiki, kültür tetkikleri), %2.2'si hastada kullanılan malzemelerin maliyetleri, %1.3'ü hastaya uygulanan kan bileşenleri (eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma), %0.5'i görüntüleme maliyetleri (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, direk grafi vb.), %0.2'si ameliyat giderleri (planlı trakeostomi açılması, plevral drenaj vb.), %0.1'i konsültasyon maliyeti ve %0.1'i poliklinlik muayene maliyetlerinden oluşmaktadır (Şekil 3).

Şekil 3. Tıbbi doğrudan maliyet bileşenlerinin dağılımı



Maliyet ile ilişkili değişkenler ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında; yaş, tanı yöntemi, cinsiyet ve eşlik eden hastalık ile toplam maliyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0.589, p=0.634, p=0.883, p=0.654). Favipiravir, hidroksiklorokin, tosilizumab ve konvelesan plazma kullanımı ile toplam maliyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0.160, p=0.147, p=0.764 ve p=0.073). Advers reaksiyon gelişen ve gelişmeyen grup ile toplam maliyet arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.476, Tablo 39).

Tablo 39. Maliyet ile ilişkili değişkenlerin ikili karşılaştırılması

		Toplam maliyet, ortanca (IQR), ₺	p değeri*
Yaş			
	<64 yaş	29093.3 (26097.7)	0.589
	≥65 yaş	21071.7 (25252.0)	
Cinsiyet			
	Kadın	29592.7 (27900.2)	0.883
	Erkek	33177.5 (24412.6)	
Tanı Yöntemi			
	PCR	28614.6 (25486.4)	0.634
	Radyolojik görüntüleme ve klinik bulgular	25226.8 (28229.6)	
Eşlik eden hastalık			
	Var	27316.4 (25314.9)	0.654
	Yok	30281.1 (24918.1)	
Favipravir kullanımı			
	Var	29093.3 (210675.5)	0.160
	Yok	23905.6 (29228.9)	
Hidroksiklorokin kullanımı			
	Var	23257.9 (31253.2)	0.147
	Yok	29126.8 (24906.7)	
Tosilizumab kullanımı			
	Var	25518.4 (25372.6)	0.764
	Yok	28384.5 (25646.1)	
Konvelesan plazma kullanımı			
	Var	32529.6 (30306.0)	0.073
	Yok	26939.3 (25012.7)	
Advers ilaç reaksiyonu			
	Var	26653.9 (30268.1)	0.908
	Yok	32562.5 (25326.8)	

** Mann-Whitney U Testi*

Tablo 38. Hastaların tıbbi doğrudan maliyetlerini oluşturan bileşenler

Maliyet Birimleri	**Favipravir, *n=173***	**Konvelesan plazma, *n=63***	**Hidroksiklorokin, *n=43***	**Tosilizumab, *n=22***	**Toplam, *n=205***
Refakat (₺)	-	-	-	-	-
Muayene (₺)	17,0 (0,0)	17,0 (0,0)	17,0 (0,0)	17,0 (0,0)	17,0 (0,0)
Konsültasyon (₺)	33,0 (26,4)	26,4 (19,8)	26,4 (26,4)	26,4 (23,1)	29,7 (26,4)
Ameliyat (₺)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)
Görüntüleme (₺)	121,9 (80,5)	107,6 (44,5)	115,4 (63,2)	107,6 (17,3)	117,9 (77,1)
Kan Bileşenleri (₺)	54,8 (781,6)	885,4 (879,6)	0,0 (781,6)	781,6 (1.563,2)	54,8 (781,62)
Malzeme (₺)	391,1 (470,0)	551,7 (535,6)	323,6 (348,8)	281,3 (186,7)	406,1 (470,36)
Laboratuvar (₺)	814,4 (549,4)	697,9 (449,3)	766,1 (384,6)	904,6 (452,5)	803,8 (549,8)
İlaç (₺)	1.840,7 (2.150,6)	2.021,3 (.2982,2)	1.683,4 (1.663,4)	2.888.8 (.1942,5)	1.786,4 (2.192,9)
Yatak (₺)	12.085,0 (13.673,7)	14.024,6 (14.004,7)	9.393,7 (18.558,6)	11.138,9 (17.128,4)	12.002,5 (13.968,9)
Pandemi Bakım Hizmetleri (₺)	14.225,6 (10.804,1)	14.048,4 (12.248,6)	11.171,3 (16.409,6)	11.589,2 (9.191,5)	13.657,6 (10.675,5)
Hizmet Toplam (₺)	26.600,2 (24.245,9)	29.025,8 (27.543,9)	21.229,3 (30.094,9)	22.418,9 (26.800,2)	25.799,7 (24.396,7)
Genel Toplam (₺)	29.096,1 (25.061,5)	32.529,6 (30.306,0)	23.257,9 (31.253,2)	25.518,4 (25.372,6)	28.016,9 (25.766,4)

Sonuçlar; Türk Lirası (₺) cinsinden, Ortanca Çeyrekler arası aralık;(IQR) olarak ifade edilmiştir.

7. TARTIŞMA

Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19), 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi ilan edildiğinden beri halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tedavi yönetiminde etkililiği ve güvenirliği kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavide, başka endikasyonlar için onay almış ve yeni geliştirilen ilaçlar denenmektedir. Ancak, bu ilaçların COVID-19 endikasyonu ile kullanılmaları durumunda neden oldukları advers reaksiyonlar ile ilgili veriler çok kısıtlıdır.

COVID-19 hastalarının %5'inde akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişmesi nedeniyle yoğun bakım yatışı gerekebilmektedir. Dünya genelinde olgu sayılarının ciddi şekilde artması, sağlık sistemi üzerine ciddi bir yük oluşturarak sağlık maliyetlerine yapılan harcamalarda artışa neden olmaktadır. Bu araştırmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde COVID-19 hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda görülen advers olayların sıklığı, şiddeti, önlenebilirliği ve risk faktörleri ile tedaviye ait doğrudan tıbbi maliyetler değerlendirildi ve başta advers ilaç reaksiyonları olmak üzere maliyete etki eden faktörler belirlendi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Pandemi Yoğun Bakım Servisleri'nde 11.03.2020-11.02.2021 tarihleri arasında takip edilen 205 hasta değerlendirildi. Hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların yaklaşık %67'sinin 65 yaş ve üzeri olduğu belirlendi. Ture ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; yoğun bakımda tedavi gören hastaların sonuçlarımıza benzer şekilde %70'inin 65 yaş ve üzerinde, %76.5'inin erkek olduğu bildirilmektedir (86). Meksika'da yapılan çok merkezli gözlemsel bir çalışmada ise yoğun bakımda tedavi gören 164 hastanın değerlendirildiği; ortalama yaşın 57 yıl olduğu ve %69.5'inin erkek olduğu belirtilmektedir (87). Li ve ark.nın yaptığı yoğun bakım başvurusu olan 116 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada da benzer şekilde, ortalama yaşın 62.4 yıl olduğu ve hastaların %67.2'sinin erkek cinsiyette olduğu rapor edilmektedir (88). COVID-19 ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda asemptomatik veya ayaktan tedavi gören hastaların dahil edilmesi durumunda ortalama yaş daha düşük bulunmaktadır. Çalışmamızda saptanan yaş ve cinsiyet bulguları literatür ile uyumludur. Ayrıca, COVID-19 hastalığının özellikle yaşlı hasta grubunda daha ağır belirti-bulgular ile seyrettiği bilinmektedir. Bu bilgi ile uyumlu şekilde; pandemi yoğun bakım servisinde izlenen hastaların değerlendirildiği bu araştırmada hastaların büyük çoğunluğunu yaşlı hastalar oluşturmaktadır.

COVID-19 hastalarına tanı konmasında öncelikli olarak klinik bulgular değerlendirilmektedir ve tanıyı kesinleştirmek için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri uygulanmaktadır. Araştırmamızda olguların %85.9'u PCR testi pozitif olan "kesin olgu" idi.

Olguların yaklaşık 1/7'si (%14.1) ise klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre "olası vaka" olarak değerlendirildi. Literatürdeki araştırmalarda genellikle PCR testi ile doğrulanmış olguların çalışmalara dahil edildiği gözlenmektedir (86,87). Çalışmalarda PCR negatif olguların %5-40 arasında değişebildiği belirtilmektedir (89,90). PCR negatifliğinin genellikle laboratuvarda yanlış negatif sonuç elde edilmesine bağlı olduğu belirtilmektedir (89). Ancak tedaviye erken başlanabilmesi ve karantina uygulaması gerekliliği gibi durumların netlik kazanması için olguların PCR testi ile doğrulanması önem arz etmektedir.

COVID-19 hastalığı prognozunda önemli faktörlerden biri; eşlik eden hastalık varlığıdır. 5700 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; hastalarda en az bir eşlik eden hastalık bulunma oranı %88 iken, en sık saptanan ilk üç eşlik eden hastalık hipertansiyon (%56.6), obezite (%41.7) ve diyabet mellitus (%33.8) olarak belirtilmektedir. Ayrıca bu hastaların ortalama Charlson komorbidite indeksi "4" olarak rapor edilmektedir (91). Charlson komorbidite indeksinin 4 olarak saptanması, hastalarda 10 yıllık sağkalımın yaklaşık %53 olması ve hastalarda ciddi bir eşlik eden hastalık yükünün olduğu anlamına gelmektedir. Bu araştırmada benzer şekilde hastaların yaklaşık %85'inde en az bir eşlik eden hastalık bulunmaktaydı ve en sık eşlik eden ilk üç hastalık; hipertansiyon (%73.9), diyabetes mellitus (%44.5) ve koroner arter hastalığı (%29.5) olarak belirlendi. Ayrıca, Charlson komorbidite indeksi ortalama 4 olarak saptandı. Bu araştırmada literatür ile uyumlu şekilde hipertansiyon ve diyabetes mellitusun en sık görülen eşlik eden hastalıklar olarak belirlenmesine rağmen, verilerin geriye yönelik taranması nedeniyle hastaların vücut kitle indeksi bilgilerine ulaşılamamış ve obezite ayrı bir eşlik eden hastalık olarak değerlendirilememiştir.

Hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi hastalık şiddetine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Çalışmalarda iyileşerek taburcu olan hastalarda, ortalama hastanede kalış süresinin 4 - 29 gün arasında değiştiği belirtilmektedir (91–94). Yoğun bakımda kalış süresinin ise 5 - 19 gün arasında değiştiği bildirilmektedir (87,94). Araştırmamızda literatüre benzer şekilde hastanede kalış süresi ortalama 18.6 gün, yoğun bakımda kalış süresi ortalama 11 gün olarak saptanmıştır.

COVID-19 pandemisinde mortalite oranları ve etki eden faktörler henüz netlik kazanmamıştır. Pandeminin erken döneminde yapılan bir çalışmada, 191 hastanın değerlendirildiği ve 54 hastanın (%28.3) öldüğü belirtilmektedir. Bu çalışmada eşlik eden hastalık ve ileri yaşın mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (95). Brezilya'da yürütülen 44.128 hastanın dâhil edildiği geniş çaplı başka bir çalışmada ise yoğun bakım servisinde tedavi gören hastalarda mortalite oranının %62.4 olduğu rapor edilmektedir (96). Bu çalışmada

mortalitye etki eden ana faktörler ileri yaş ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı bulunması olarak belirlenmekle birlikte komorbidite ve erkek cinsiyetin de mortaliteye etki eden risk faktörleri arasında bulunduğu belirtilmektedir (96). Son zamanlarda COVID-19 hastalığında genetik faktörlerin mortalite üzerindeki etkisini belirlemeye yönelik çalışmalar da yürütülmektedir (97,98). Bu araştırmada çalışma popülasyonun %72.2'sinin öldüğü saptandı. Bu sonuç, literatürdeki çalışmalara göre yüksek olmakla birlikte, olguların %68.3'ünün 65 yaş ve üstü olması, %84.4'ünde en az bir eşlik eden hastalık bulunması ve olguların %66.8'inin erkek cinsiyette olmasının bu sonuca katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Literatürde, COVİD-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen advers ilaç reaksiyonlarına ilişkin veriler kısıtlıdır. Favipiravire bağlı en sık görülen advers ilaç reaksiyonları hiperürisemi, nötrofil sayısında azalma, transaminazlarda yükselme, hipertrigliseridemi ve diyare olarak bildirilmektedir (99–101). Ayrıca antiviral ilaç kullanımına bağlı hematolojik sistem üzerine yan etkiler gelişebileceği bilinmektedir (102). Favipiravir ile ilgili ürün etiketinde de yapılan hayvan araştırmalarında nötropeni, anemi, lenfopeni ve trombositopeniye neden olabileceği bildirilmektedir (55). Fakat bu konuda insanlarda yapılmış araştırmalar kısıtlıdır. Bu araştırmaya dahil edilen hastaların %84.4'ünün favipiravir kullandığı saptandı. Hastaların %2.3'ünde nötropeni gelişti. Ancak nötropeni gelişen hastalar Naranjo ve WHO-UMC kriterilerine göre değerlendirildiğinde favipiravir ile nedensellik ilişkisi " olasılık dışı" olarak saptandı. Nötropeni dışında hastaların %79.8'inde anemi, %22.5'inde trombositopeni ve %18.7'sinde lökopeni saptandı ve benzer şekilde nedensellik ilişkisi "olasılık dışı" olarak belirlendi. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası hemoglobin, lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit değerleri değerlendirildiğinde; favipiravir kullanımı sonrası lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit değerlerinde anlamlı artış saptandı. Yaylacı ve ark.nın yaptığı bir çalışmada; araştırmamıza benzer şekilde favipiravir kullanımı sonrası lenfosit ve trombosit değerlerinde anlamlı bir artış saptandığı belirtilmektedir (103). Lenfopeni ve trombositopeni COVID-19'da ciddi hastalık gelişmesinde prediktif faktör olarak bildirilmektedir. Bu nedenle favipiravir kullanımı sonrası bu parametrelerde değişiklik olması göz ardı edilmemelidir (104). Aynı çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak favipiravir kullanımı sonrası nötrofil değerlerinin anlamlı olarak azaldığı rapor edilmektedir (103). Favipiravir kullanımının hematolojik parametrelere etkilerinin mekanizmasının net olmaması ve çelişkili sonuçlar olması nedeniyle ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada, 30 (%17.3) hastada favipiravire bağlı hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu saptandı. Bu advers ilaç reaksiyonları Naranjo kriterleri ve WHO-UMC

sistemine göre değerlendirildiğinde nedensellik ilişki gücü "olanaklı", Shumock ve Thornton kriterleri kullanılarak önlenebilirliği değerlendirildiğinde tamamı ise "önlenemez" olarak belirlendi. Ek olarak, favipiravir kullanımı sonrası ALT ve GGT değerlerinde anlamlı yükselme tespit edildi. Favipiravirin kimyasal yapısı pirazinamide benzemektedir, bu durumun hepatobiliyer sistem üzerine yan etkisinde rol oynayabileceği rapor edilmektedir (100). Yapılan çalışmalarda, favipiravire bağlı yaklaşık %2 - 8 arasında değişen oranlarda hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu görülebileceği bildirilmektedir (101,105). Şaylan ve ark.nın yaptığı bir çalışmada benzer şekilde favipiravir kullanımı sonrası ALT değerlerinde artış olduğu, ancak GGT verilerinin değerlendirilmediği belirtilmektedir (106). Çalışmamızda favipiravir kullanımına bağlı gelişen hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonları oranı literatüre göre yüksektir (%17.3). Çalışma popülasyonun yoğun bakımda tedavi gören hastalardan oluşması, hastalarda multiorgan sistem bozuklukları mevcut olması ve COVID-19'un organlar üzerine ciddi hasar verebilen bir hastalık olması, favipiravirin hepatotoksik etkisinin agreve edilmesine neden olmuş olabilir. İkinci bir neden olarak; yoğun bakım hastalarında çoklu ilaç kullanımının olması, ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olarak hepatotoksik etkiyi artmış olabilir. Ayrıca, favipiravirin COVID-19 tedavisinde yeni kullanıma giren bir ilaç olması ve ilaç-ilaç etkileşimlerine ilişkin bilgilerin kısıtlı olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Favipiravir kullanımına bağlı hiperürisemi oranı ürün etiketinde %4.79 olarak bildirilmektedir ve etki mekanizmasının ürik asitin idrarla atılımını renal sistemde organik anyon transporter (OAT)-1, OAT-3 ve ürat anyon transporter (URAT)-1'i inhibe ederek azaltması olduğu düşünülmektedir (107). Kreatinin ve diğer renal sistem ilişkili parametreler üzerine etkisi ise net olarak bilinmemektedir. Ancak büyük oranda böbreklerden elimine edilmesi nedeniyle renal parametrelerde değişikliğe neden olabileceği belirtilmektedir (108). Bu çalışmada 37 hastada hiperürisemi (%34.6) ve 73 hastada kreatinin yüksekliği (%42.2) saptandı. Hiperürisemi ve kreatinin yüksekliği görülen olgularda, Naranjo kriterleri ve WHO-UMC sistemi kullanılarak nedensellik ilişkisinin gücü değerlendirildiğinde; yalnızca 1 hastada görülen kreatinin yüksekliğinin favipiravir kullanımına bağlı olma gücü "olanaklı" olarak belirlendi. Kreatinin yüksekliği, Shumock ve Thornton kriterlerine göre "önlenemez" idi. Favipiravir kullanımı öncesi ve sonrası renal laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise kreatinin değerlerinin favipiravir kullanımı sonrası anlamlı olarak arttığı, ürik asit değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptandı. Literatürde favipiravir kullanımına bağlı en sık görülen advers ilaç reaksiyonunun hiperürisemi olduğu bildirilmesine rağmen bu çalışmada

değerlendirilen hastalarda ürik asid yüksekliği saptanmadı. Kreatinin yüksekliğinde saptadığımız favipiravir kullanımı sonrası anlamlı yükselme ile ilgili olgu raporu ve hipotez düzeyinde literatür bilgisi bulunmakla birlikte, bu durum COVID'in neden olduğu organ hasarları ile ilişkili olabilir. Favipiravirin renal sistem üzerine ilişkilerine yönelik bilgiler COVID-19 ile ilgili literatür bilgileri arttıkça netlik kazanacaktır.

Favipiravirin metabolizma ve beslenme ile ilişkili parametreler üzerine etkisine ilişkin literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte COVID-19'un renin-anjiotensin sistemini (RAS) etkileyerek akut böbrek hasarına yol açabileceğini, bu durumun elektrolit bozukluklarına yol açabileceğini belirten az sayıda küçük çaplı çalışma yayınlanmıştır (109). Çalışmalarda, COVID-19 hastalarında potasyum düzeyinde azalmanın diğer elektrolit bozukluklarına göre daha sıklıkla rastlandığına işaret edilmektedir (110). Araştırmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların potasyum düzeylerinde değişiklikler (yaklaşık 32'sinde hiperpotasemi ve %21'inde hipopotasemi) tespit edildi. Çalışmamızda ayrıca favipiravir kullanımı olan hastalarda metabolik ve diğer elektrolit düzeylerinde değişiklikler de saptandı. En sık görülen metabolik değişiklik hiperglisemi iken (%91.3), hastaların yaklaşık %3'ünde hipoglisemi geliştiği bulundu. Diğer elektrolit değişiklikleri değerlendirildiğinde ise hastaların yaklaşık %90'ında hipokalsemi, %43'ünde hiponatremi, %26'sında hipernatremi, %37'sinde hipermagnazemi ve %15'inde hipomagnazemi saptandı. Ayrıca favipiravir kullanımı sonrası serum sodyum, magnezyum ve potasyum düzeylerinde artış, serum kalsiyum düzeyinde ise anlamlı azalma saptandı. Çalışmada saptadığımız bulguların nedensellik ilişkisi incelendiğinde sonuç "olasılık dışı" olarak değerlendirildi. Ancak, COVID-19'un birçok sistem ve organ üzerine hasar verici etkisi ile birlikte, bu endikasyonda yeni kullanılmaya başlanan ilaçların istenmeyen etkileri dışlanamamaktadır.

COVID-19 hastalarında akut pankreatit gelişebildiğini bildiren olgu raporları bulunmaktadır. Bu raporlarda genellikle hastalığın şiddetinin ağır olduğu ve hastalığın neden olduğu çoklu organ yetmezliklerine ikincil olarak pankreas enzimlerinde ve trigliserid düzeylerinde artış görülebildiği bildirilmektedir (111). Khan ve ark.nın yayınladığı bir olgu raporunda ise hafif şiddetli COVID-19 hastalığı olan bir olguda akut pankreatit geliştiği ve favipiravir kullanımı ile mantıklı zamansal ilişki olması nedeniyle olayın favipiravire bağlı olabileceği belirtilmektedir (112). Çalışmamızda amilaz, lipaz ve trigliserid artışı saptanan olgularda, favipiravir ile nedensellik ilişkisi "olasılık dışı" olarak saptandı. Favipiravir ile akut pankreatit arasındaki ilişkiye dair daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Favipiravir kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. QT intervalinde uzama olabileceğini bildiren bazı farmakodinamik çalışmalara karşılık, kardiyak advers olaylara neden olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (55,113). Bizim çalışmamızda atrial fibrilasyon, göğüs ağrısı ve bradikardi gelişen hastalar saptanmakla birlikte, bu advers olayların hiçbiri ile favipiravir arasında nedensellik ilişkisi kurulamadı. Ayrıca hasta epikriz notlarında, favipiravir kullanımı sonrası QT uzaması geliştiğine dair bir bilgi bulunmamaktaydı.

Favipiravir kullanımı sırasında nadir de olsa akut psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada; %4.3 hastada favipiravir tedavisi sonrası psikiyatrik advers reaksiyon geliştiği bildirilmektedir (52). Ayrıca COVID-19 hastalığında inflamatuvar cevabın psikiyatrik semptomlarda artışa neden olabileceği, SARS-COV-2'nin olfaktör yolak üzerinden neden olduğu nörotropizmin nöropsikiyatrik ve nörodejeneretif bozukluklara neden olabileceği belirtilmektedir (52,114). Çalışmamızda 4 hastada favipiravir kullanımı sırasında deliryum geliştiği tespit edildi ancak, nedensellik ilişkisi "olasılık dışı" olarak saptandı. Favipiravirin psikiyatrik etkileri hakkında az sayıda çalışma bulunmakla birlikte klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmaları önerilmektedir.

Çalışmamızda 1 (%0.6) hastada favipiravir ile ilişkili diyare geliştiği saptandı. Naranjo kriterleri ve WHO-UMC sistemine göre nedensellik ilişkisinin gücü "olanaklı" olarak tespit edildi. Yapılan çalışmalarda diyare favipiravire bağlı en sık görülen biridir. Literatürde, %5 oranında diyare geliştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (51). Çalışmamızda saptanan diyare bulgusunun literatüre göre daha düşük olmasının sebebi, verilerin geriye yönelik toplanmasından kaynaklı özellikle hafif şiddetteki diyare bulgusunun dosyaya kaydedilmemiş olması olabilir.

Liteatürde favipiravire bağlı ateş geliştiğine dair olgu raporları bulunmaktadır (115–117). Ancak çalışmamızda favipiravir kullanımı ile indüklenen ateş yüksekliği olgusu saptanmadı. Bu durum, çalışma verilerinin geriye yönelik toplanmasından kaynaklı ateş bulgusunun kayıtlarına ulaşamamış olmamızdan ya da COVID-19 hastalığında çoğunlukla hastalarda ateş görülmesi ve antipiretik ilaçların hastaların büyük çoğunluğunda kullanılmasından kaynaklı olabilir.

Favipiravire bağlı advers ilaç reaksiyonlarının hastaların %5'inde ilacın kesilmesine neden olabildiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (118). Çalışmamızda hasta bilgilerinde favipiravire bağlı advers ilaç reaksiyonu nedeniyle tedaviye ara verildiğine dair bilgi

bulunmamaktaydı. Literatürde favipiravire bağlı advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirildiği çalışmaların hiçbirinde, Naranjo kriterleri ve WHO-UMC kriterleri kullanılarak nedensellik ilişki gücü nicel olarak ortaya konmamıştır ve saptanan advers ilaç reaksiyonlarının önlenebilirliğinin incelendiği bir çalışma yer almamaktadır. Bu açıdan çalışmamız ilk olma özelliği taşımaktadır.

Konvelesan plazma tedavisinin güvenirliğine ilişkin yapılan çalışmalarda genellikle hastalar tarafından iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Az sayıda hastada döküntü, alerjik reaksiyonlar gelişebildiği ya da transfüzyon ilişkili kardiyak yüklenme bulguları gelişebildiği belirtilmektedir (67,68). Çalışmamızda bir hastada konvelesan plazma tedavisi sonrası bronkospazm geliştiği, uygulanan semptomatik destek tedavi ile bronkospazmın gerilediği tespit edildi. Benzer şekilde literatürde, konvelesan plazma uygulaması sonrası nefes darlığı ve ciddi dispne gelişen bir hastada bulguların semptomatik destek tedavi ile gerilediği ve dispnenin konvelesan plazma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (68). Konvelesan plazma uygulaması sonrası ciddi advers reaksiyon görülme sıklığı nadir olsa da hayatı tehdit edici olabileceğinden hasta uygulama sonrası yakın gözlem altında tutulması önerilmektedir.

Hidroksiklorokin, uzun yıllardır sıtma ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Hidroksiklorokin kullanılan hastalarda hematolojik sistem ile ilişkili <%1 oranında advers ilaç reaksiyonu gelişebilmektedir. Hastalarda saptanan hematolojik sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonları anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni olarak bildirilmektedir (22). Çalışmamızda hidroksiklorokin kullanıma bağlı anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni saptanmadı. Ancak, hidroksiklorokin kullanımı sonrası lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerinin ise anlamlı olarak arttığı saptandı. Hidroksiklorokin kullanımı sonrası lökosit ve nötrofil değerlerinin artışı diğer enfeksiyon parametreleri C-reaktif protein (CRP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) ile birlikte değerlendirildi ve sonuç olarak COVID-19 hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirildi. Ek olarak, viral enfeksiyonlar trombosit artışına neden olabilmektedir. COVID-19'da daha sıklıkla orta şiddette trombositopeni görülse de, trombosit sayısında artış görülebildiği belirtilmektedir (119,120). Çalışmamızda trombosit değerlerlerinde anlamlı artışın, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Hidroksiklorokin ile ilişkili karaciğer hasarında mekanizma net olarak bilinmemektedir; ilacın oksidatif stresi arttırması, reaktif metabolitlerin direkt etkisi ve viral enfeksiyonlarda kullanılması durumunda inflamatuvar sürece sinerjistik etki yapması, gösterilen nedenler arasındadır (121,122). Çalışmamızda 8 (%19) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu tespit edildi. Saptanan hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının

çoğunluğu hafif şiddette idi. Yalnızca bir hastada AST ve ALT artışı, Schumock kriterlerine göre "önlenebilir" olarak saptandı. Hidroksiklorokin kullanımına bağlı gelişen hepatobiliyer sistem ilişkili advers reaksiyonlara ilişkin veriler kısıtlıdır. Falcao ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, yalnızca hidroksiklorokin kullanan COVID-19 hastalarında hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının oranı %10, hidroksiklorokinin diğer ilaçlarla birlikte kullanılması durumunda ise %38 olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda ise hidroksiklorokin kullanımı bu şekilde kategorize edilmemiş olup hepsi birlikte değerlendrilmiştir ve saptadığımız oran çalışma ile uyumludur (123).

Antimalaryal ilaçların çok sık olmamakla birlikte özellikle yaşlı hastalarda kullanılması durumunda kreatinin klirensinde azalmaya neden olabileceği bidirilmektedir (124). Ayrıca COVID-19 gibi organ fonksiyonlarını etkileyen durumlarda metabolizmasının değiştiği ve bu durumun advers ilaç reaksiyonu görülme sıklığında artışa neden olabileceği bildirilmektedir (125). Falcao ve ark.nın yaptığı çalışmada, hidroksiklorokin kullanımına bağlı %7.9 renal yetmezlik geliştiği bildirilmektedir. Mahmoudi ve ark., COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin kullanımında renal fonksiyonlar üzerinde olumsuz sinerjistik etki oluşabileceği ve nefrotoksisite görülebileceğini bildirmektedir (126). Çalışmamızda literatür il uyumlu şekilde, hastaların %7'sinde renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu saptandı. Klinisyenler COVID-19 hastalığında hidroksiklorokin kullanımında renal fonksiyonları yakından takip etmelidir.

Hidroksiklorokin kullanımında metabolizma ve beslenme ilişkili advers ilaç reaksiyonlarından en bilineni, nadir görülmekle birlikte, hipoglisemidir. Elektrolit bozukluklarından hidroksiklorokin kullanımı ile ilişkilendirilen bulunmamaktadır (127). Yapılan hayvan çalışmalarında hidroksiklorokinin insülin sekresyonunda artışa neden olarak hipoglisemiye neden olabileceği, ancak mekanizmasının net olmadığı bildirilmektedir (128). Çalışmamızda, hidroksiklorokin kullanımına bağlı metabolizma ve beslenme ilişkili advers ilaç reaksiyonu saptanmamıştır.

Literatürde, hidroksiklorokin kullanımına bağlı pankreatik advers ilaç reaksiyonu bildirilen olgu bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda saptanan lipaz artışı, amilaz artışı ve hipertrigliseridemi advers olaylarının hiçbiri hidroksiklorokin kullanımı ile ilişkilendirilememiştir.

Hidroksiklorokin kullanıma bağlı kardiyovasküler advers ilaç reaksiyonları literatürde çok iyi tanımlanmıştır (129). COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin ile birlikte azitromisin,

levofloksasin gibi QT uzamasına neden olan ilaçlarla birlikte kullanım olması, kadın cinsiyet ve doğumsal uzun QT sendromu; kardiyovasküler sistem ilişkili advers reaksiyon görülme sıklığı artışında risk faktörü olarak sayılmaktadır (130,131). Falcao ve ark.nın yaptığı çalışmada, hidroksiklorokin kullanan hastaların %7.9'unda QT intervalinde uzama saptandığı bildirilmektedir (132). Literatürde, COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin kullanımına bağlı QT intervalinde uzama sıklığı yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir. Hidroksiklorokinin QT intervali üzerindeki etkisi, kinidine benzer şekilde hERG potasyum kanal blokajı nedeniyle oluşmaktadır (130). Çalışmamızda, 1 (%2.33) hastada hidroksiklorokin kullanımı sonrası 14. saatte ölçülen QT intervalinde bazale göre 50 msn'den fazla uzama tespit edildi ve hidroksiklorokin tedavisine ara verilmesi sonrası 48. saatte QT intervalinin normale döndüğü saptandı. Çalışmamızda, kardiyovasküler sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu insidansı literatüre göre daha düşük bulunmasının nedenleri verilerin geriye yönelik toplanması nedeniyle EKG verilerinin eksik değerlendirilebilmiş olması olabilir. Ayrıca, örneklem sayısı söz konusu çalışmadakinden daha az olup, çalışmamızda erkek cinsiyet ağırlıkta idi.

Tosilizumab, COVID-19 tedavisinde özellikle makrofaj aktivasyon sendromu gelişen ağır hastalarda kullanılmaktadır. Trombositopeni, en yaygın yan etkilerindendir ve %1-4 arasında değişmektedir (133). Bir çalışmada, tosilizumab kullanılan COVID-19 hastalarında %14 oranında trombositopeni tespit edildiği belirtilmektedir (134). Çalışmamızda, 1 (%4.5) hastada tosilizumab kullanımına bağlı trombositopeni geliştiği saptandı. Buna karşılık, tosilizumab kullanımı öncesi ve sonrası ortalama trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında, tosilizumab kullanımı sonrası anlamlı artış tespit edildi. Ayrıca, tosilizumab kullanımı sonrası görülen trombosit sayısındaki artışın COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürde, başta nötropeni olmak üzere anemi ve lökopeninin de tosilizumab kullanımına bağlı görülebileceği bildirilmektedir (135,136). Tosilizumab kullanımına bağlı görülen nötropeninin fırsatçı enfeksiyonlarda artışa neden olabileceği, bu nedenle tosilizumab uygulanan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir (134). Çalışmamızda, hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlar değerlendirilmemiştir.

Hafif-orta şiddette hepatotoksisite tosilizumabın iyi tanımlanmış, en sık beklenen yan etkilerindendir, ciddi hepatotoksisite ise oldukça nadir görülmektedir (37,137). COVID-19 tedavisinde de hem hastalığın karaciğerde hasara neden olabilmesi, hem de karaciğer hasarına neden olabilen antibiyotik ve hidroksiklorokin gibi ilaçlarla birlikte çoklu ilaç kullanımı olması hepatotoksisite riskini artırabilmektedir (138). Tosilizumab kullanımına bağlı karaciğer enzimlerinde artış sıklığının %10-40 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır

(139). Tian ve ark.nın yaptığı çalışmada, ağır COVID-19 hastalarında tosilizumab kullanımı sonrası en sık görülen advers etkinin; yaklaşık %12 hastada görülen AST ve ALT artışı olduğu belirtilmektedir (44). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise karaciğer enzimlerinde artış oranı %29 olarak bildirilmektedir (134). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 6 (%27.3) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu tespit edildi. Bu advers ilaç reaksiyonlarının tümü literatürle uyumlu şekilde hafif-orta şiddette idi.

Çalışmamızda, tosilizumab kullanımına bağlı renal advers ilaç reaksiyonu tespit edilmedi. Literatüre bakıldığında da benzer şekilde tosilizumab kullanımına bağlı renal advers ilaç reaksiyonu bildirilen olguya rastlanmadı. Tosilizumab kullanımı sonrası saptanan kreatinin düzeylerindeki artış ise örneklem sayısının az olmasından veya COVID-19'un renal sistem üzerine olan direkt etkisinden kaynaklanmış olabilir. Benzer şekilde çalışmamızda tosilizumab kullanımına bağlı metabolizma ve beslenme ilişkili advers ilaç reaksiyonu da saptanmadı.

Literatürde tosilizumab kullanımına bağlı pankreatik advers olay ile ilgili bilgiler, olgu raporları ile sınırlıdır (140,141). Flaig ve ark., tosilizumab kullanımına bağlı gelişen pankreatit olgusu ile birlikte, FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS) veritabanını tosilizumab kullanımına ilişkin pankreatik advers olaylar yönünden değerlendirmişler ve tosilizumab kullanımında %1 oranında lipaz atışı görüldüğünü rapor etmişlerdir (140). Bizim çalışmamızda ise 1 hastada (%9.1) hafif şiddette lipaz artışı tosilizumab kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Örneklem sayısının az olması nedeniyle çalışmada saptadığımız %9.1 oranı literatüre göre daha yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda tüm grupta advers ilaç reaksiyonları değerlendirildiğinde en sık %18.5 oranında hepatobiliyer advers ilaç reaksiyonu, ikinci sırada %1.5 oranında renal sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu görüldüğü tespit edildi. Advers ilaç reaksiyonları risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla ikili analizler ve lojistik regresyon analizi yapıldığında; ikili analizlerde "erkek cinsiyet" ve "yoğun bakımda yatış süresi", lojistik regresyon analizinde ise sadece "erkek cinsiyet", risk faktörü olarak tespit edildi. Liteatürde benzer şekilde, COVID-19 hastalarında en sık görülen advers ilaç reaksiyonlarının hepatobiliyer ve renal sistem ilişkili olduğu belirtilmektedir (7,142). Çalışmalarda, advers ilaç reaksiyonu ile ilişkili ve yaş arasındaki ilişkiye yönelik sonuçlar bulunmaktadır (1,143). Sun ve ark., COVID-19 hastalarında çalışmamıza benzer şekilde yaş ile advers ilaç reaksiyonları arasında bir ilişki saptanmadığını belirtmektedir (1). COVID-19 hastalarında advers ilaç reaksiyonu ile cinsiyet arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda kadın cinsiyette advers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık 2 kat fazla görüldüğü bildirilmektedir. Bu

durumun cinsiyetler arasındaki beden kitle indeksi, hepatik klerens ve hormonal değişikliklere bağlı olabileceği belirtilmektedir (144). Ancak bizim çalışmamızda, advers ilaç reaksiyonlarının erkek hastalarda kadınlara kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazla görüldüğü saptandı. Bu durum, COVID-19'da erkek cinsiyetin ağır hastalık için bir risk faktörü olması ve organ fonksiyon bozukluklarının erkeklerde daha sık görülmesi nedeniyle advers ilaç reaksiyonu görülme sıklığında da artışa neden olmuş olabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 hastalarında advers ilaç reaksiyonları ve cinsiyet arasındaki ilişki ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. COVID-19 hastalarında ilaçlara yönelik güvenlik verileri, etkili ve acil bir tedaviye ihtiyaç olması nedeniyle gözardı edilmektedir. Yapılan advers ilaç reaksiyon çalışmalarında genellikle yalnızca görülme sıklığı üzerinde durulmuş, advers ilaç reaksiyonlarının şiddetti, nedensellik ilişkilerinin nicel olarak ortaya konmamış ve önlenebilirlikleri değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda saptanan advers ilaç reaksiyonları; CTCEA 5.0 kriterleri kullanılarak şiddet dereceleri, Naranjo ve WHO-UMC sistemi kullanılarak nedensellik ilişki gücü ve Schmuck Kiterleri kullanılarak da önlenebilirlikleri detaylı olarak incelenmiştir ve bu açıdan ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmada saptadığımız advers ilaç reaksiyonlarının hiçbiri klinisyenler tarafından Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirilmemiştir. Bu durum, hasta grubumuzun yoğun bakım servislerinde tedavi gören ağır COVID-19 hastalarından oluşması ve bu nedenle daha önce bahsedildiği gibi önceliğin hastaların etkili bir şekilde tedavi edilmesi ihtiyacından kaynaklanmış olabilir. Ancak, COVID-19 gibi etiket dışı ilaç kullanımının yaygın olduğu hastalıklarda, ilaçlara bağlı advers ilaç reaksiyonlarının düzenli bir şekilde bildirilmesi güvenlik açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle özellikle COVID-19 pandemisi gibi durumlarda advers ilaç reaksiyolarının daha iyi yönetilebilmesi için klinik farmakologlar ile klinisyenler birlikte çalışmalıdır.

COVID-19 salgınının başından itibaren hastaların demografik özellikleri, ağır hastalık gelişimi için risk faktörleri, klinik sonuçlar, ilaçların etkiliği üzerine çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Ancak hastalığın sağlık sistemi ve toplumsal ekonomi üzerine çok büyük etkileri olduğu bilinmekle birlikte; hastaların doğrudan tıbbi maliyetlerini tanımlamaya yönelik yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır (78). Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında doğrudan tıbbi maliyeti oluşturan en büyük bileşen "pandemi bakım hizmetleri" olmuştur (%44.1). Bu bileşen, COVID-19 hastalarında enjeksiyon uygulamalarından başlayarak diğer bakım hizmetlerini kapsamaktadır. İkinci sırada, %39.1 oranla hastaların toplam yatak ücretlerini kapsayan yatış maliyeti, üçüncü sırada ise %9 oranla hastalara uygulanan ilaçların toplam maliyetleri

gelmektedir. Olgularda ortanca "pandemi bakım hizmetleri" 13.657,90 tl (IQR= 10.675,50 tl), ortanca yatış maliyeti 12.002,50 tl (IQR=13.968,90 tl) ve ortanca ilaç maliyeti 1.786,40 tl (2.192,00 tl) olarak belirlendi. Ortanca toplam maliyet ise 28.016,9 tl (IQR=25.766,40 tl) olarak saptandı. 2020 yılında Türkiye'de için hesaplanan ortalama dolar kuru 6.91'dir. Buna göre ortanca toplam maliyet yaklaşık 4.054,40 $ (IQR=3.728,90 $) olarak hesaplandı. Çin'de yapılan bir çalışmada; 876 COVID-19 hastasında doğrudan tıbbi maliyetlerin değerlendirildiği, ortanca toplam maliyetin 2.869,40 $ (IQR=3.916,00 $) olarak hesaplandığı bildirilmektedir (145). Bu çalışmada ciddi hastalık oranı %17 olarak bildirilmektedir (145). İngilterede yapılan bir çalışmada ise ortanca tıbbi doğrudan maliyet 43.986,00 $ olarak belirtilmektedir, ancak bu çalışma ulusal veritabanı kullanılarak yapılmış ve 173.942 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Ancak değerlendirilen maliyet bileşenleri net olarak belirtilmemiştir (78). Bizim çalışmamızda ise hastaların tamamı yoğun bakımda tedavi gören ağır COVID-19 hastalarından oluşmaktadır ve Çin'de yapılan çalışmaya göre 205 hasta için hesaplanan maliyetlerin daha yüksek olması bu durumdan kaynaklanmış olabilir. Ağır COVID-19 hastalarında maliyetlerin hafif-orta şiddetteki hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (145). Yoğun bakımda yatan hastalarda hastalığın ağır seyretmesi nedeniyle daha fazla sayıda ilaç kullanımı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi ek maliyet bileşenleri ortaya çıkmaktadır (79,146). Aynı çalışmada, maliyet bileşenlerinden en fazla olanı "diğer" başlığında toplanan bakım hizmetleri, yatak maliyetleri ve konsültasyon maliyetleri olup, ikinci sıklıkta ilaç maliyetleri yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, bakım hizmetleri ve yatak maliyetleri en büyük paya sahip olan bileşendir ve ardındanilaç maliyetleri gelmektedir. Çalışmamızda maliyetler çok geniş bir aralıkta değişmektedir. Bu durum hastaların hastanede ve yoğun yatış sürelerinin benzer şekilde çok geniş bir aralıkta değişmesinden (sırasıyla 4-91 gün ve 0-79 gün) kaynaklanmış olabilir. Çin'de yapılan çalışmada da benzer şekilde maliyetlerin çok geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir (145).

Literatürde ileri yaş, eşlik eden hastalık, erkek cinsiyet ve ağır hastalık maliyet ile ilişkili faktörler olarak belirtilmektedir (145). Bizim çalışmamızda ise yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık risk faktörü olarak saptanmadı ve hastaların hepsinin ağır şiddette olması nedeniyle hastalık ciddiyeti risk faktörü olarak ayrıca değerlendirilemedi. Literatürden farklı olarak çalışmamızda, COVID-19 hastalarında saptanan advers ilaç reaksiyonlarının maliyet ile ilişkisini incelendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Araştırmamız, COVID-19 hastalarında saptanan advers ilaç reaksiyonları ile maliyet arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. COVID-19'un sağlık ekonomisi üzerine etkileri düşünüldüğünde, COVID-19 hasta grubunda

maliyete etki eden faktörlerin net olarak belirlenebilmesi için ileriye yönelik olarak planlanan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KISITLILIKLAR

1. Çalışmamız "retrospektif kohort araştırma" olarak planlanmıştır. Verilerin geriye yönelik olarak toplanmasından kaynaklı veri kaybı yaşanmış olabilir.

2. Türkiye'de advers ilaç reaksiyonları klinisyenler tarafından genellikle düşük bir oranda bildirilmekte ve kayıt edilmektedir. Bu nedenle bazı advers ilaç reaksiyonları tespit edilememiş olabilir.

3. Maliyet ve advers ilaç reaksiyonu arasındaki ilişki ileriye yönelik planlanan bir araştırmada daha detaylı olarak elde edilebilir. Örneğin; advers ilaç reaksiyonu geliştikten sonra bu reaksiyon için istenen ek tetkikler, yapılan tedaviler detaylı olarak kayıt edilebilir ve değerlendirilebilir. Ancak bu çalışmada, veriler geriye yönelik olarak değerlendirildiğinden bu ilişki kurulamamıştır.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada toplam 205 hastanın verileri değerlendirmeye alındı. Olguların %68.3'ünün (n=140) 65 yaş ve üzeri olduğu belirlendi. İki yüz beş hastanın 173'ünde (%84.4) en az bir eşlik eden hastalık bulunduğu saptandı. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon iken, onu diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı izledi. Özellikle hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi eşlik eden hastalık bulunan hastaların COVID hastalığı nedeniyle yoğun bakımda yatış ihtiyaçlarının fazla olması dikkat çekicidir. Bu bilgiler ışığında, 65 yaş üzeri ve özellikle eşlik eden hastalığı olan kişilerin COVID-19 hastalığına yakalanmasının önlenmesine ilişkin koruyucu önlemlerin uygulanması önemlidir.

Hastaların %84.4'üne favipiravir, %30.7'sine konvelesan plazma, %20.9'una hidroksiklorokin ve %10.7'sine tosilizumab uygulandığı saptandı. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etkililiği ve güvenliliğine ilişkin çok sayıda çalışmaya ve geniş verilere ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile tedavi alan yoğun bakım hastalarının tümünde advers ilaç reaksiyonlarının (ADR) dağılımı değerlendirildiğinde; 205 hastanın 38'inde (%18.5) hepatobiliyer, 3'ünde (%1.5) renal, 1'inde (%0.5) immun sistem,

1‘inde (%0.5) kardiyovasküler sistem, 1’inde (%0.5) gastrointestinal sistem, 1’inde (%0.5) pankreatik ve 1’inde (%0.5) hematolojik sistem ilişkili advers reaksiyonlar görüldüğü tespit edildi. Toplam 44 (%21.5) hastada advers ilaç reaksiyonu tespit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistem ilişkili advers ilaç reaksiyonu mevcut idi. COVID-19 hastalığında advers ilaç reaksiyonu insidansı ile ilgili bilgilerin kısıtlı olması ile birlikte, elde ettiğimiz veriler mevcut literatür ile uyumluydu. Ancak saptanan advers ilaç reaksiyonlarının hiçbirisi Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’a bildirilmediği tespit edildi. COVID-19 gibi deneysel tedavilerin kullanıldığı bir hastalıkta advers ilaç reaksiyonlarının tespiti ve yönetimi ciddi önem taşımaktadır. Çalışmamızda tespit edilen advers ilaç reaksiyonlarının kayıt altına alınmamış olması, klinisyenler, klinik farmakologlar ve toksikologların birlikte çalışması gerektiği ihtiyacını göstermektedir.

Çalışmamızda ikincil amaç olarak değerlendirdiğimiz maliyet verilerinde ise COVID-19’un sağlık sistemi üzerine özellikle hangi bileşenler üzerinden yük oluşturduğu detaylı olarak değerlerlendirilmiştir. Advers ilaç reaksiyonlarının hastaların toplam maliyeti üzerine etki etmediği sonucu saptansa da, ileriye yönelik araştırmalar planlanarak bu ilişkinin detaylı olarak incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca, COVID-19 hastalarında en büyük maliyet bileşeni “pandemi bakım hizmetleri”dir. Pandemi bakım hizmetleri maliyetinin daha detaylı olarak incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

10. KAYNAKLAR

1. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, vd. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(4):791–7.
2. Organização Mundial da Saúde. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. WHO Director General's speeches. Erişim: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
3. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, vd. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672–5.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, vd. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi.
6. Grandvuillemin A, Drici MD, Jonville-Bera AP, Micallef J, Montastruc JL. French Pharmacovigilance Public System and COVID-19 Pandemic. Drug Saf. 2021;44(4):405–8.
7. Crescioli G, Brilli V, Lanzi C, Burgalassi A, Ieri A, Bonaiuti R, vd. Adverse drug reactions in SARS-CoV-2 hospitalised patients: a case-series with a focus on drug–drug interactions. Intern Emerg Med. 2021;16(3):697–710.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, vd. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949
9. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, vd. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020;369:1844.
10. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis.

Clin Microbiol Infect. 2021;27(1):19–27.

11. Lee MS, Lee JY, Kang MG, Jung JW, Park HK, Kim SH, vd. Cost implications of adverse drug event-related emergency department visits–a multicenter study in South Korea. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2020;20(1):139–46.

12. World Health Organization. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Erişim:https://covid19.who.int/region/searo/country/in%0Ahttps://covid19.who.int/region/amro/country/br%0Ahttps://covid19.who.int/region/euro/country/it

13. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, vd. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19., JAMA. 2020;323(14): 1406–7.

14. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, vd. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382(10):970–1.

15. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı.

16. Instiaty, Sri Darmayani IGAAP, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, vd. Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. Medical Journal of Indonesia. Faculty of Medicine, Universitas Indonesia; 2020;29(3):332–45.

17. T.C. Sağlık Bakanlığı.Covid-19 Antisitokin-Antiinflamatuar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi.

18. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, vd. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet. 2021;397(10287):1819–29.

19. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, vd. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. BMJ. 2021;373:1088.

20. Lustig Y, Zuckerman N, Nemet I, Atari N, Kliker L, Regev-Yochay G, vd. Neutralising capacity against Delta (B.1.617.2) and other variants of concern following

Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccination in health care workers, Israel. Euro Surveill [Internet]. 2021;26(26). Erişim: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34212838

21. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical.

22. IBM Micromedex [Internet]. 2021. Erişim: https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true%0Ahttps://www.micromedexsolutions.com

23. Concordia Pharmaceuticals. Plaquenil ® Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP Description. Fda [Internet]. 2017; Erişim: http://www.cdc.gov/malaria

24. Tett S, Cutler D, Day R, Brown K. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1989;27(6):771–9.

25. McLachlan AJ, Cutler DJ, Tett SE. Plasma protein binding of the enantiomers of hydroxychloroquine and metabolites. Eur J Clin Pharmacol. 1993;44(5):481–4.

26. Terzioğlu Bebitoğlu B, Oğuz E, Hodzic A, Hatiboğlu N, Kam Ö. Chloroquine / Hydroxychloroquine: Pharmacological view of an old drug currently used in COVID-19 treatment. Anadolu Klin Tıp Bilim Derg. 2020;1:204–15.

27. Badraoui R, Adnan M, Bardakci F, Alreshidi MM. Chloroquine and hydroxychloroquine interact differently with ace2 domains reported to bind with the coronavirus spike protein: Mediation by ace2 polymorphism. Molecules. 2021;26(3):673.

28. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(6):105982.

29. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, vd. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(4):106144.

30. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, vd. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. 2020;49(2):215–9.

31. Lopez A, Duclos G, Pastene B, Bezulier K, Guilhaumou R, Solas C, vd. Effects of Hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(5):106136.

32. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, vd. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(6):517–25.

33. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. Available at: http://clinicaltrials.gov/

34. Golamari R, Kapoor N, Devaraj T, Sahu N, Kramer C, Jain R. Experimental therapies under investigation for COVID-19. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2021;11(2):187–93.

35. Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, Goswami S, Pogue JM, Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Hydroxychloroquine and Dose Selection for COVID-19: Putting the Cart Before the Horse. Infect Dis Ther. 2020;9(3):561–72.

36. Alten R. Tocilizumab: A Novel Humanized Anti-Interleukin 6 Receptor Antibody for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2011;3(3):133–49.

37. Gatti M, Fusaroli M, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F, Raschi E. Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(3):1533–40.

38. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 [Internet].Erişim: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19#:~:text=Today%2C the U.S. Food and,or older requiring supplemental oxygen%2C

39. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493–507.

40. ACTEMRA. Highlights of prescribing information.

41. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, vd. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis.

2020;71(15):762–8.

42. Eljaaly K, Malibary H, Alsulami S, Albanji M, Badawi M, Al-Tawfiq JA. Description and analysis of cytokine storm in registered covid-19 clinical trials: A systematic review. Pathogens. 2021;10(6):692.

43. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol. 2020;92(7):814–8.

44. Tian J, Zhang M, Jin M, Zhang F, Chu Q, Wang X, vd. Repurposed Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19. J Immunol. 2021;206(3):599–606.

45. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc JC, Badie J, Royer PY, vd. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. Med Mal Infect. 2020;50(5):397–400.

46. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, vd. Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. Clin Infect Dis. 2021;73(2):445–454.

47. Zain Mushtaq M, Bin Zafar Mahmood S, Jamil B, Aziz A, Ali SA. Outcome of COVID-19 patients with use of Tocilizumab: A single center experience. Int Immunopharmacol. 2020;88:106926.

48. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013;100(2):446–54.

49. Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. Med J Armed Forces India. 2020;76(4):370–6.

50. Le N, Meier C. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2020;2020.05.15.098731.

51. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, vd. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020;6(10):1192–8.

52. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, vd. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv. 2020;2020.03.17.20037432.

53. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S,

vd. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. Int Immunopharmacol. 2021;95:107522.

54. Yohei Doi; Observational Favipiravir Group Study. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan [Internet]. The Japanese Association for Infectious Diseases. Erişim: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf

55. Ministry of Health L and W. Report on the Deliberation Results: Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau. 2009.

56. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastri E. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(12):0006034.

57. Çap M, Bilge Ö, Işık F, Burak C, Karagöz A, İnci Ü, vd. The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. J Electrocardiol. 2020;63:115–9.

58. Xu Z, Zhou J, Huang Y, Liu X, Xu Y, Chen S, vd. Efficacy of convalescent plasma for the treatment of severe influenza. Crit Care. 2020;24(1):1–7.

59. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler AM, Kratochvil CJ, Larson L, vd. The Use of TKM-100802 and Convalescent Plasma in 2 Patients with Ebola Virus Disease in the United States. Clin Infect Dis. 2015;61(4):496–502.

60. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, vd. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011;52(4):447–56.

61. Heustess AM, Allard MA, Thompson DK, Fasinu PS. Clinical management of covid-19: A review of pharmacological treatment options. Pharmaceuticals. 2021;14(6):520.

62. Hall K, Mfone F, Shallcross M, Pathak V. Review of pharmacotherapy trialed for management of the coronavirus disease-19. Eurasian J Med. 2021;53(2):137–43.

63. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, vd. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. Transfus Clin Biol. 2016;23(1):39–44.

64. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, vd. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 2020;130(6):2757–65.

65. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, vd. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications. SSRN Electron J. 2020;2020.03.30.20047365.

66. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, vd. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102554.

67. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, vd. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD013600.

68. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, vd. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;324(5):460–70.

69. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, vd. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2020;35(14):149.

70. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, vd. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Convalescent Plasma. Am J Pathol. 2020;190(8):1680–90.

71. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, vd. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Chest. 2020;158(1):9–13.

72. WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products [Internet]. Erişim: http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf

73. İlaç Tibbi Cihaz Kurumu TV. İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu.

74. Lemtiri J, Matusik E, Cousein E, Lambiotte F, Elbeki N. The role of the critical care pharmacist during the COVID-19 pandemic. Ann Pharm Fr. 2020;78(6):464–8.

75. Tuccori M, Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Focosi D, vd. The Impact of the COVID-19 “Infodemic” on Drug-Utilization Behaviors: Implications for Pharmacovigilance. Drug Saf. 2020;43(8):699–709.

76. Ghaffari Darab M, Keshavarz K, Sadeghi E, Shahmohamadi J, Kavosi Z. The economic burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from Iran. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):1–7.

77. Kabir M, Afzal MS, Khan A, Ahmed H. COVID-19 pandemic and economic cost; impact on forcibly displaced people. Travel Med Infect Dis. 2020;35:101661.

78. Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, vd. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. J Med Econ. 2021;24(1):308–17.

79. Khan AA, Alruthia Y, Balkhi B, Alghadeer SM, Temsah MH, Althunayyan SM, vd. Survival and estimation of direct medical costs of hospitalized covid-19 patients in the kingdom of saudi arabia (Short title: Covid-19 survival and cost in saudi arabia). Int J Environ Res Public Health. 2020;17(20):1–13.

80. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83.

81. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. Am J Med. 2000;108(8):609–13.

82. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Definitions. 2020.

83. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, vd. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–45.

84. WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Erişim:https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment

85. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions.

Hospital Pharmacy. 1992;27(6):538.

86. Ture Z, Kalin-Unuvar G, Baran Ketenciogu B, Zarasız G, Tok T, Temel S, vd. Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in a University Hospital, Turkey. Infect Dis Clin Microbiol. 2020;2(2):61–70.

87. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, vd. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. Hear Lung. 2021;50(1):28–32.

88. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, vd. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55(6):327–31.

89. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, vd. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. J Med Virol. 2020;92(7):903–8.

90. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. Sci Transl Med. 2020;12(546):1931.

91. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, vd. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(20):2052–9.

92. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, vd. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(11):1061–9.

93. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, vd. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934–43.

94. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, Carl CA, vd. COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. BMC Med. 2020;18(1):270.

95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, vd. Clinical course and risk factors for

mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62.

96. de Souza FSH, Hojo-Souza NS, de Oliveira Batista BD, da Silva CM, Guidoni DL. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. PLoS One. 2021;16(3):0248580.

97. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature. 2020;587(7835):610–2.

98. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020;383(16):1522–34.

99. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, vd. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(12):01897.

100. Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, Nakada T aki, Igari H, Ishii I. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. J Infect Chemother. 2021;27(2):390–2.

101. Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, Elghazaly H, Ebeid FFS, Sherief AF, vd. Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial. Sci Rep. 2021;11(1):1–7.

102. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. Adv Hematol. 2009;2009:495863.

103. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Çekiç D, vd. The effects of favipiravir on hematological parameters of covıd-19 patients. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(2):65–70.

104. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81.

105. Kumar P, Kulkarni A, Sharma M, Nagaraja Rao P, Nageshwar Reddy D. Favipiravir-induced liver injury in patients with coronavirus disease 2019. J Clin Transl Hepatol. 2021;9(2):276–8.

106. Şaylan B, Çalışkan T. Analysis of Severe and Critical COVID-19 Patients Treated With Favipiravir: A Retrospective Cohort Study. Hamidiye Med J. 2021;2(1):43–9.

107. Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. Tohoku J Exp Med. 2020;251(2):87–90.

108. Ara Perveen R, Nasir M, Murshed M M, Naznin R, Ahmed SN. Remdesivir and Favipiravir Changes Hepato-Renal Profile in COVID-19 patients: A Cross Sectional Observation in Bangladesh. Int J Med Sci Clin Invent. 2021;8(01):5196–201.

109. Sayer JA, Mabillard H. Electrolyte Disturbances in SARS-CoV-2 Infection. F1000Research. 2020;9:587.

110. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Perrone R, Mori G, Ascione E, vd. Hypokalemia in Patients with COVID-19. Clin Exp Nephrol. 2021;25(4):401–9.

111. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. Gastroenterology. 2020;159(1):367–70.

112. Ejrarul Alam Khan AHM, Hoque MM, Mallik MU, Basu KC, Hasan MM, Mahmud I, vd. Favipiravir induced acute pancreatitis in a covid-19 patient. J Med. 2021;22(1):69–71.

113. Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, Aso M, Yuji W, Sakurai T, vd. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on the QT interval in healthy Japanese adults. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53(10):866–74.

114. Duyan M, Ozturan IU. Acute Psychosis in COVID-19: Is It Due to Favipiravir Treatment or Acute Viral Illness? SN Compr Clin Med. 2021;3(7):1627–9.

115. Takoi H, Togashi Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, Wada T, vd. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. Int J Infect Dis. 2020;101:188–90.

116. Murai Y, Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Kimoto K, Ueno A, vd. A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. Int J Infect Dis. 2021;106:33–5.

117. Tawara J, Uehara T, Sakao S, Igari H, Taniguchi T, Kasai H, vd. Drug fever due to

favipiravir administration for the treatment of a COVID-19 patient. Intern Med. 2021;60(7):1115–7.

118. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, vd. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1176.

119. Battinelli EM. COVID-19 concerns aggregate around platelets. Blood. 2020;136(11):1221–3.

120. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, vd. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. Exp Hematol Oncol. 2020;9(1):1–8.

121. Falcão MB, de Góes Cavalcanti LP, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1214–6.

122. Abdel Galil SM. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report. Lupus. 2015;24(6):638–40.

123. Falcão F, Viegas E, Carmo I, Soares J, Falcao M, Solano M, vd. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: A preliminary report. Eur J Hosp Pharm. 2021;0:1–6.

124. Rynes RI. Antimalarial treatment of rheumatoid arthritis: 1985 status. J Rheumatol. 1985;12(4):657–9.

125. Gevers S, Kwa MSG, Wijnans E, van Nieuwkoop C. Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1276–7.

126. Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S, Salehi-Pourmehr H, Gharekhani A, Ziaee M. Nephrotoxicity of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 patients. Adv Pharm Bull. 2021;11(1):6–7.

127. Salman Mardones P, Quevedo Langenegger I, Arias Thormann M, Stehr Gesche C,

Bancalari Selman A. Hypoglycemia due to hydroxychloroquine, an uncommon association but to keep in mind, case report and review of literature. J Diabetes, Metab Disord Control [Internet]. 2020;7(1):6–7. Erişim: https://medcraveonline.com/JDMDC/JDMDC-07-00193.pdf

128. Asamoah KA, Robb DA, Furman BL. Chronic chloroquine treatment enhances insulin release in rats. Diabetes Res Clin Pract. 1990;9(3):273–8.

129. Cohen I V., Makunts T, Moumedjian T, Issa MA, Abagyan R. Cardiac adverse events associated with chloroquine and hydroxychloroquine exposure in 20 years of drug safety surveillance reports. Sci Rep. 2020;10(1):1–8.

130. Eftekhar SP, Kazemi S, Barary M, Javanian M, Ebrahimpour S, Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. Cardiovasc Ther. 2021;2021:6683098.

131. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. Hear Rhythm. 2020;17(9):1472–9.

132. Falcão F, Viegas E, Carmo I, Soares J, Falcao M, Solano M, vd. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: A preliminary report. Eur J Hosp Pharm. 2021; ejhpharm-2020-002613.

133. Sartori M, Cosmi B. Heparin-induced thrombocy-topenia and covid-19. Hematol Rep. 2021;13(1):21–3.

134. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, vd. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. Eur J Intern Med. 2020;76:36–42.

135. Bernardo L, Del Sesto S, Giordano L, Benincaso AR, Biondi P, Goj V, vd. Severe prolonged neutropenia following administration of tocilizumab in a patient affected by COVID-19: a case report and brief review of the literature. Drugs Ther Perspect. 2020;36(12):568–72.

136. Shovman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and

review of literature. Immunol Res. 2015;61(1–2):164–8.

137. Amano K. [Tocilizumab]. Nihon Rinsho. 2013;71(7):1238–42.

138. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, vd. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. Liver Int. 2020;40(8):1901–5.

139. Serviddio G, Villani R, Stallone G, Scioscia G, Foschino-Barbaro MP, Lacedonia D. Tocilizumab and liver injury in patients with COVID-19. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1–7.

140. Flaig T, Douros A, Bronder E, Klimpel A, Kreutz R, Garbe E. Tocilizumab-induced pancreatitis: case report and review of data from the FDA Adverse Event Reporting System. J Clin Pharm Ther. 2016;41(6):718–21.

141. Parekh PJ, Howerton D, Johnson DA. Not Your Everyday Case of Acute Pancreatitis: A Rare Complication of a Common Diagnosis. ACG Case Reports J. 2013;1(1):40–3.

142. Zekarias A, Watson S, Vidlin SH, Grundmark B. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions to COVID-19 Drugs in a Global Database of Individual Case Safety Reports. Drug Saf. 2020;43(12):1309–14.

143. Kojima T, Matsui T, Suzuki Y, Takeya Y, Tomita N, Kozaki K, vd. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. Geriatr Gerontol Int. 2020;20(2):144–9.

144. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. Anaesthesia. 2018;73:76–84.

145. Dong M, Yang Z, Chen Y, Sun J, Ma W, Cheng S, vd. Hospitalization Costs of COVID-19 Cases and Their Associated Factors in Guangdong, China: A Cross-Sectional Study. Front Med. 2021;8:874.

146. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: The contribution of mechanical ventilation. Crit Care Med. 2005;33(6):1266–71.

11. EKLER

Ek 1. Veri Kayıt Formu

VERİ KAYIT FORMU

Hastanın isminin baş harfleri: Başvuru tarihi:

Protokol no:

Kayıt no:

DEMOGRAFİK VERİLER ve GENEL BİLGİLER	
Cinsiyet: □ Kadın □ Erkek	**Doğum Tarihi:**
Komorbiditeler:	
COVID-19 Tanı koyma Yöntemi: □ PCR □ BT □ Klinik bulgular	
COVID-19 Tanı Alma Süresi	
COVID-19'a yönelik uygulanan ilaçlar □ Favipravir □ Hidroksiklorokin/klorokin □ Tosilizumab	
COVID-19'a yönelik uygulanan ilaç dışı tedaviler □ Konvelsan plazma	
Komedikasyonlar	
COVID-19 hastalığına yönelik uygulanan ilaç ve ilaç dışı (konvelesan plazma) tedavilere ilişkin bilgiler (**Detaylı olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir***)** □ Tedavi adı □ Uygulanan doz □ Veriliş yolu □ Tedavi süresi □ Hekimi tarafından tedavi edildiği dönemde varsa advers olay notları	
□ **Hastaların hastaneye başvuru ve taburculuk dönemi boyunca doğrudan tıbbi maliyet bilgileri**	

ADVERS OLAYLAR

No	Advers Olay	Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem (WHO-UMC) Sistemi sınıflandırması	Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Skalasına göre sınıflandırma	Advers olayların şiddeti	Shumock and Thornton kriterleri

Ek 2. Charlson Komorbidite İndeksi

		Var	Yok
1	Koroner Arter Hastalığı	1	0
2	Konjestif Kalp Yetmezliği	1	0
3	Periferik Vasküler Hastalık	1	0
4	Serebrovasküler hastalık	1	0
5	Demans	1	0
6	Kronik Akciğer Hastalığı	1	0
7	Konnektif Doku Hastalığı	1	0
8	Peptik Ülser Hastalığı	1	0
9	Hafif Düzeyde Karaciğer Hastalığı	1	0
10	Diyabet	1	0
11	Hemipleji	2	0
12	Orta-Şiddetli Böbrek Hastalığı	2	0
13	Uç Organ Hasarı Yapan Diyabet	2	0
14	Herhangi Bir Tümör Varlığı	2	0
15	Lösemi	2	0
16	Lenfoma	2	0
17	Orta-şiddetli Karaciğer Hastalığı	3	0
18	Metastatik Solid Tümör	6	0
19	AIDS	6	0
*40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.			

Ek 3. Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) 5.0

Advers Olay	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Anemi	Hemoglobin <NAL - 10.0 g/dL	Hemoglobin <10.0 - 8.0 g/dL	Hemoglobin <8.0 g/dL	Hayatı tehdit edici sonuç; acil girişim gerektirir	Ölüm
Lökopeni	<NAL - 3000/mm^3	<3000 - 2000/mm^3	<2000 - 1000/mm^3	<1000/mm^3	-
Nötropeni	<NAL - 1500/mm^3	<1500 - 1000/mm^3	<1000 - 500/mm^3	<500/mm^3	-
Trombositopeni	<NAL - 75000/mm^3	<75000 - 50000/mm^3	<50000 - 25000/mm^3	<25000/mm^3	-
ALT artışı	Bazal normalse: >NÜL- 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: 1.5- 3.0 x Bazal	Bazal normalse : >3.0 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 5.0 x Bazal	Bazal normalse: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normalse : >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
AST artışı	Bazal normalse: >NÜL- 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: 1.5- 3.0 x Bazal	Bazal normalse : >3.0 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 5.0 x Bazal	Bazal normalse: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normalse : >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
ALP artışı	>NÜL - 2.5 x NÜL Bazal normal ise; 2.0 - 2.5 x bazal, eğer bazal anormal ise	>2.5 - 5.0 x NÜL Bazal normal ise; >2.5 - 5.0 x bazal, eğer bazal anormal ise	>5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal ise; >5.0 - 20.0 x bazal, eğer bazal anormal ise	>20.0 x NÜL Bazal normal ise; >20.0 x bazal, eğer bazal anormal ise	-
GGT artışı	Bazal normalse: >NÜL- 2.5 x NÜL Bazal normal değilse: 2.0- 2.5 x Bazal	Bazal normalse : >2.5 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >2.5 - 5.0 x Bazal	Bazal normalse: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normalse : >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
Total bilirubin artışı	Bazal normalse: >NÜL - 1.5 x NÜL Bazal normal değilse: >1.0 - 1.5 x Bazal	Bazal normalse: >1.5 - 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: >1.5 - 3.0 x Bazal	Bazal normalse: >3.0 - 10.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 10.0 x Bazal	Bazal normalse: >10.0 x NÜL Bazal normal değilse: >10.0 x Bazal	-
Lipaz yüksekliği	>NÜL- 1.5 x NÜL	>1.5 -2.0 x NÜL; Asemptomatik ise > 2.0-5.0 x NÜL	Semptomatik ise >2.0 - 5.0 x NÜL; asemptomatik ise >5.0 x NÜL	Semptomatik ise >5.0 x NÜL	-

Amilaz yüksekliği	>NÜL- 1.5 x NÜL	>1.5 -2.0 x NÜL; Asemptomatik ise > 2.0-5.0 x NÜL	Semptomatik ise >2.0 - 5.0 x NÜL; asemptomatik ise >5.0 x NÜL	Semptomatik ise >5.0 x NÜL	-
Trigliserid yüksekliği	150 mg/dL-100 mg/dL	>300 mg/dL-500 mg/dL	>500 mg/dL-1000 mg/dL	>1000 mg/dL; Hayati tehdit	Ölüm
Hipokalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <NAL - 8.0 mg/dL	Semptomatik Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <8.0 - 7.0 mg/dL	Hastaneye yatış gerektirir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <7.0 - 6.0 mg/dL	Hayatı tehdit edici sonuçlar olabilir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <6.0 mg/dL	Ölüm
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >NÜL - 11.5 mg/dL	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >11.5 - 12.5 mg/dL	H Hastaneye yatış gerektirir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >12.5 - 13.5 mg/dL	Hayati tehdit oluşturur Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >13.5 mg/dL;	Ölüm
Hipokalemi	<NAL - 3.0 mmol/L	Semptomatik <NAL - 3.0 mmol/L; Müdahale gerektirr.	Hastaneye yatış gerektirir. <3.0 - 2.5 mmol/L	Hayatı tehdit edici sonuçlar olabilir. <2.5 mmol/L	Ölüm
Hiperkalemi	>NÜL - 5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L; Müdahale gerektirir	>6.0 - 7.0 mmol/L; Hastaneye yatış gerektirir.	>7.0 mmol/L; Hayati tehdit oluşturur	Ölüm
Hipomagnezemi	<NAL - 0.5 mmol/L	<0.5 - 0.4 mmol/L	<0.4 - 0.3 mmol/L	<0.3 mmol/L; hayati tehdit oluşturur	Ölüm
Hipermagnezemi	>NÜL - 1.23 mmol/L	-	>1.23 - 3.30 mmol/L	>3.30 mmol/L; Hayati tehdit oluşturur	Ölüm
Kreatinin yüksekliği	>NÜL - 1.5 x NÜL	>1.5 - 3.0 x bazal; >1.5 - 3.0 x NÜL	>3.0 x bazal; >3.0 - 6.0 x NÜL	>6.0 x NÜL	-
Düzeltilmiş QT intervalinde uzama	Ortalama Otc 450-480 ms	Ortalama Otc 481-500 ms	Ortalama Otc>501 450-4800 ms; QTc değişimi >60 ms	Torsades de pointes; polimorfik ventriküler taşikardi; semptomatik ciddi aritmi	-
Brokospazm	Hafif semptomlar; Müdahale gerektirmez	Semptomatik; Müdahale gerektirir	Ek oksijen tedavisi endikedir	Hayai tehdit; Entübasyon ve acil girişim endikedir	-

**NAL: Normal Alt Limit; NÜL: Normal Üst Limit*

Ek 4. Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Sınıflaması

Kesin	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık veya diğer ilaçlarla açıklanamama. Sataşmayı kaldırmaya makul cevap Farmakolojik veya fenomonolojik olarak tanımlanabilir olay (yani objektif ve spesifik bir medikal bozukluk veya bilinen bir farmakolojik fenomen) Tatminkar tekrar sataşma, gerektiğinde[a]
Olası	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık ve diğer ilaçlarla açıklanamama Sataşmayı kaldırmaya mantıklı cevap Tekrar sataşmaya gerek yok
Olanaklı	İlaç alınması ile makul zaman ilişkisi olan olay veya anormal laboratuvar testi Hastalık ve diğer ilaçlarla da açıklanabilme Sataşmayı kaldırma ile ilgili bilgi yok ya da net değil
Olasılık Dışı	Zaman ilişkisi olası olmayan (ama imkânsız değil) Hastalık ve diğer ilaçların makul açıklama getirmesi
Koşullu/ Sınıflanmamış	Olay ya da laboratuvar test anormalliği Uygun analiz için daha fazla veri lazım, ya da Ek veri analiz altında
Değerlendirilemez/ Sınıflandırılamaz	Advers reaksiyon öneren bildirim Veri yetersiz veya çelişkili olduğundan değerlendirilemez Veri desteklenemez veya doğrulanamaz

Ek 5. Naranjo Advers İlaç Reaksiyonu Olasılık Kriterleri

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Puan
1. Daha önce bu advers reaksiyon ile iligili ikna edici bir rapor bildirildi mi?	+1	0	0	
2. Advers reaksiyon, şüpheli ilaç verildikten sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
3. Advers etki, ilaç kesildikten ya da spesifik bir antagonist uygulandıktan sonra düzeldi mi?	+1	0	0	
4. İlaç yeniden uygulandığında advers reaksiyon yeniden ortaya çıktı mı?	+2	-1	0	
5. Advers reaksiyona yol açabilecek ilaç dışında alternatif nedenler var mıydı?	-1	+2	0	
6. Plasebo verildiğinde advers reaksiyon yeniden ortaya çıktı mı?	-1	+1	0	
7. Kanda (ya da diğer sıvılarda) tespit edilen ilaç, toksik olarak kabul edilen konsantrasyonlarda mıydı?	+1	0	0	
8. Advers reaksiyon ilacın dozu artırıldığında daha şiddetli, azaltıldığında daha az şiddetli miydi?	+1	0	0	
9. Hasta daha önce aynı ya da benzer bir ilaca maruz kaldığında benzer bir advers reaksiyon sergiledi mi?	+1	0	0	
10. Advers reaksiyon herhangi bir objektif kanıt tarafından teyit edildi mi?	+1	0	0	
Toplam Puan				
Kesin (≥9)	**Olası (5-8)**	**Olanaklı (1-4)**	**Şüpheli (0)**	

Ek 6. Shumock ve Thornton kriterleri

Bölüm A: Kesinlikle Önlenebilir
İlaca karşı daha önce gelişen alerji öyküsü veya reaksiyon var mı?
İlaç, hastanın klinik durumuna uygun değil miydi?
İlacın dozu, veriliş yolu veya sıklığı hastanın yaşı, kilosu veya hastalık derecesi için uygun değil miydi?
Toksik ilaç serum konsantrasyonu (veya laboratuvar izlem testi) belgelendi mi?
Advers ilaç reaksiyonu için bilinen bir tedavi var mıydı?
Toplam
Bölüm B: Olasılıkla Önlenebilir
Terapötik ilaç izlemi gerekli miydi veya diğer gerekli laboratuvar testleri yapılmadı mı?
Advers ilaç reaksiyonuna neden olabilecek ilaç etkileşimi var mıydı?
Advers ilaç reaksiyonunda ilaç uyum problemi var mıydı?
Hastaya önleyici tedbirler uygulandı mı ya da reçete edildi mi?
Toplam
Bölüm C: Önlenemez
Bölüm A ve B'deki kriterlerin hiçbirinin karşılanmaması

*Bölüm A'daki herhangi bir sorunun cevabının evet olması durumunda advers olay kesinlikle önlenebilir

*Bölüm B'deki herhangi bir sorunun cevabının evet olması durumunda advers olay muhtemelen önlenebilir

*Bölüm A ve B'deki tüm soruların cevabının hayır olması durumunda advers olay önlenemez olarak sınıflandırılmaktadır.