



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMDAKİ COVID-19 HASTALARINDA  
KOENZİM Q10 PLAZMA DÜZEYİNİN KLİNİK ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Merve Göknur SOYSAL KAYA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2022**





**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMDAKİ COVID-19 HASTALARINDA  
KOENZİM Q10 PLAZMA DÜZEYİNİN KLİNİK ETKİLERİNİN  
İNCELENMESİ**

**Dr. Merve Göknur SOYSAL KAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Seda Banu AKINCI**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Banu KILIÇASLAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince deneyim ve birikimiyle hepimize ışık olan, bana ve diğer asistan arkadaşlarıma desteğini hiç esirgemeyen, başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Meral KANBAK başta olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Hem tez hem eğitim süresince tüm içtenlikleriyle yanımda olan, emeklerini esirgemeyen, her zaman ve var gücüyle destek olan, vizyonu ve bilgisine hayran olduğum değerli tez hocam Prof. Dr. Seda Banu AKINCI'ya,

Tez süresince yardımlarını ve değerli fikirlerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Banu KILIÇASLAN'a,

Her zaman ve her koşulda yanımda olduklarını bildiğim, hayatım boyunca arkamda desteklerini hissettiğim, hayatta benim için her şeyden değerli olan sevgili aileme,

Birlikte gülüp birlikte ağladığımız, birbirimize destek olmaktan hiç vazgeçmediğimiz asistan arkadaşlarıma,

Birlikte yıllarımızı geçirdiğimiz tüm Hacettepe Üniversitesi Hastanesi çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Merve Göknur SOYSAL KAYA

Aralık, 2022

## ÖZET

**Soysal Kaya M.G. Yoğun Bakımdaki COVID-19 Hastalarında Koenzim Q10 Plazma Düzeyinin Klinik Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, 2022.** COVID-19 pandemisi dünya genelinde etkilerini sürdürmektedir. Hastalığın klinik prognostik risk faktörlerinin araştırılması ve tedavi arayışları halen devam etmektedir. Koenzim Q10 membran stabilitesinin sağlanmasında, enerji dönüşümünde ve ATP üretiminde rol oynayan önemli bir antioksidan maddedir. Literatürde kritik COVID-19 hastalarında koenzim Q10 düzeyinin hastalık seyri ve sağkalımla ilişkisini gösteren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızda yoğun bakımdaki kesin tanı veya şüpheli COVID-19 hastalarında koenzim Q10 düzeyinin klinik ve prognostik etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışmaya 1 Ocak 2021 – 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen COVID-19 veya şüpheli 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalar COVID-19 pozitif veya negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. COVID-19 negatif grup için kriterler; hastadan üst üste gönderilen 4 PCR sonucunun negatif gelmesi ve solunum yetmezliği, genel durum bozukluğu, gastrointestinal semptomlar gibi yatış sırasındaki semptomlarının başka bir klinik durumla açıklanabilir olması olarak kabul edildi. Hastalara ait demografik veriler, komorbiditeler, başvuru semptomları, COVID-19 PCR sonuçları, APACHE-II ve SOFA skorları, yatış süreleri, laboratuvar sonuçları, koenzim Q10 düzeyleri, mekanik ventilasyon gereksinimi, vazopressör ihtiyacı ve mortalite bilgileri prospektif olarak kaydedildi. Koenzim Q10 düzeyinin; klinik bulgular, hastane içi morbidite ve mortalite ile ilişkisi istatistiksel yöntemlerle incelendi. Hastaların 96'sı COVID pozitif, 62 tanesi negatif gruptaydı. Yatışta koenzim Q10 düzeyi ile ilişkili faktörler araştırıldığında, kadınlarda ortalama koenzim Q10 düzeyinin erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (1.28 ve 1.18, p=0.035). Malignite (p=0.008), nörolojik hastalık (p=0.038) ve malnütrisyon (p=0.001) düşük koenzim Q10 düzeyleri ile ilişkili bulundu. Yatışta koenzim Q10 düzeyi ile vazopressör tedavi, mekanik ventilasyon, RRT ve mortalite arasında ilişki olmadığı gösterildi. Ek olarak, malnütrisyon varlığının YBÜ'de mortalite riskini 3 kat artırdığı gösterildi (HR: 3, %95 CI: 1.6-5.4, p<0.001). Çalışmamızda COVID-19 pozitif ve negatif gruplar arasında, koenzim Q10 düzeyi ile ilişkili herhangi bir demografik ve klinik faktör saptanmadı. Bu hasta grubunda plazma koenzim Q10 düzeyinin tek başına mortalite ve morbiditeyi öngördüren faktör olamayacağı gösterildi. Bununla birlikte düşük koenzim Q10 düzeyinin malnütrisyonun önemli bir bileşeni olduğu ve malnütrisyonun mortalite için anlamlı bir risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, koenzim Q10, malnütrisyon.

## ABSTRACT

**Soysal Kaya M.G. Investigation of Clinical Effects of Plasma Coenzyme Q10 Levels in COVID-19 Patients in Intensive Care, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2022.** The COVID-19 pandemic continues its effects worldwide. In addition, the investigation of the clinical prognostic risk factors and the treatment options for the disease continue. Coenzyme Q10 is an important antioxidant that plays a role in membrane stability, energy conversion and ATP production. In the literature, studies showing the relationship of coenzyme Q10 level with disease course and survival in critical COVID-19 patients are very limited. In our study, it is aimed to examine the clinical effects of coenzyme Q10 level in COVID-19 patients in intensive care. After Ethics Committee Approval, COVID positive and suspected patients over 18 years of age who were admitted to the Hacettepe University Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit between 1st January 2021 and 1st January 2022 were included in the study. Patients were divided into two groups as positive and negative. Criteria for the COVID-19 negative group; consecutive 4 negative PCR of the patient and the symptoms during hospitalization such as respiratory failure, general conditional disorder and gastrointestinal symptoms could be explained by another clinical condition. Demographic data, comorbidities, admission symptoms, COVID-19 PCR results, APACHE-II and SOFA scores, length of stay, laboratory results, coenzyme Q10 levels, mechanical ventilation and vasopressor requirement and mortality of the patients were recorded prospectively. The relationship between coenzyme Q10 level with clinical findings, in-hospital morbidity and mortality was analyzed by statistical methods. Positive group has 96 and negative group has 62 patients. When factors related to coenzyme Q10 level at hospitalization were investigated, it was observed that the median coenzyme Q10 level was significantly higher in women than in men (1.28 and 1.18,  $p=0.035$ ). Malignancy ( $p=0.008$ ), neurological disease ( $p=0.038$ ), and malnutrition ( $p=0.001$ ) were associated with low coenzyme Q10 levels. No correlation was found between coenzyme Q10 level and vasopressor therapy, mechanical ventilation, RRT, and mortality. In addition, the presence of malnutrition was shown to increase the risk of mortality in the ICU 3-fold (HR: 3, 95% CI: 1.6-5.4,  $p<0.001$ ). In our study, no demographic and clinical factors related to coenzyme Q10 levels were found between the COVID positive and negative groups. It has been shown that plasma coenzyme Q10 level alone cannot be a factor predicting mortality and morbidity in this patient group. However, it should be kept in mind that low coenzyme Q10 level is an important component of malnutrition and malnutrition may be a significant risk factor for mortality.

**Keywords:** COVID-19, coenzyme Q10, malnutrition.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Koenzim Q10 .....	3
2.1.1. Biyokimyasal Yapı ve Özellikler.....	3
2.1.2. Eksikliği.....	5
2.1.3. Düzey Ölçümü .....	5
2.1.4. Diyet.....	6
2.1.5. Süpleman Tedavisi ve İlaç Etkileşimleri .....	6
2.1.6. Klinik Kullanım .....	7
2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar .....	7
2.1.6.2. Nörolojik Hastalıklar .....	9
2.1.6.3. Fibromiyalji .....	10
2.1.6.4. Kanser .....	10
2.1.6.5. İnfertilite .....	11
2.1.6.6. Gebelik.....	11
2.1.6.7. Kozmetik.....	11
2.1.7. Toksisite.....	12
2.2. COVID-19.....	12
2.2.1. SARS-CoV-2 .....	12
2.2.2. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji .....	13
2.2.3. Klinik ve Epidemiyolojik Özellikler.....	14
2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme .....	15

2.2.4.1. Moleküler Testler (RT-PCR).....	15
2.2.4.2. Seroloji.....	16
2.2.4.3. Kan Tetkikleri.....	16
2.2.4.4. Görüntüleme.....	16
2.2.5. Tedavi.....	17
2.2.5.1. Antiviral Ajanlar.....	17
2.2.5.2. İmmünmodulatör İlaçlar.....	18
2.2.5.3. Kortikosteroidler.....	19
2.2.5.4. Plazma Tedavisi.....	20
2.2.5.5. Antikoagülan Tedavi.....	20
2.2.5.6. Yoğun Bakımda COVID-19 Tedavisi.....	20
2.2.6. Aşı.....	25
2.2.7. Korunma.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACE-İ</b>	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü)
<b>ALT</b>	:Alanin Aminotransferaz
<b>ARDS</b>	:Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu)
<b>AST</b>	:Aspartat Aminotransferaz
<b>BiPAP</b>	:Bilevel Positive Airway Pressure (Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı)
<b>BMI</b>	:Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
<b>CBC</b>	:Complete Blood Count (Tam Kan Sayımı)
<b>CK</b>	:Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)
<b>CO</b>	:Cardiac Output (Kalp Debisi)
<b>COVID-19</b>	:Coronavirus Disease-19 (Koronavirus Hastalığı-19)
<b>CPAP</b>	:Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)
<b>CRP</b>	:C-reactive Protein (C-Reaktif Protein)
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı Tomografi
<b>dL(dl)</b>	: Desilitre
<b>DPP4</b>	: Dipeptidil Peptidaz-4
<b>ECMO</b>	:Extracorporeal Membrane Oxygenation (Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu)
<b>EF</b>	:Ejection Fraction (Ejeksiyon Fraksiyonu)
<b>EKG</b>	:Electrocardiogram (Elektrokardiyogram)
<b>ER</b>	:Endoplasmic Reticulum (Endoplazmik Retikulum)
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
<b>FIQ</b>	: Fibromyalgia Impact Questionnaire (Fibromiyalji Etki Anketi)

<b>GFR</b>	: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
<b>HES</b>	: Hydroxyethyl Starch (Hidroksietil Nişasta)
<b>HFNC</b>	: High Flow Nasal Cannula (Yüksek Akımlı Nazal Kanül)
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)
<b>HMG-CoA</b>	: 3-Hidroksi-3-metilglutaril-CoA
<b>HPLC</b>	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
<b>IV</b>	: Intravenous (İntravenöz)
<b>IL-1</b>	: Interleukin-1 (İnterlökin-1)
<b>IL-6</b>	: Interleukin-6 (İnterlökin-6)
<b>IU</b>	: International Unit (Uluslararası Birim)
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>l</b>	: Litre
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>MERS</b>	: Middle East Respiratory Syndrome (Ortadoğu Solunum Sendromu)
<b>mcg</b>	: Mikrogram
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MI</b>	: Myocardial Infarction (Miyokard enfarktüsü)
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>MRI</b>	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
<b>MSA</b>	: Multiple System Atrophy (Multi Sistem Atrofi)
<b>MV</b>	: Mechanical Ventilation (Mekanik Ventilasyon)
<b>NAC</b>	: N-Acetil Cistein (N-Asetil Sistein)
<b>NAD</b>	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NF-KB</b>	: Nuclear Factor Kappa B (Nükleer Faktör Kappa B)
<b>NHI</b>	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
<b>NIV</b>	: Non-invasive Ventilation (Non-invaziv Ventilasyon)
<b>NIMV</b>	: Non-invasive Mechanical Ventilation

	(Non-invaziv Mekanik Ventilasyon)
<b>NMBA</b>	:Neuromuscular Blocking Agents (Nöromüsküler Bloker Ajan)
<b>NO</b>	:Nitric Oxide (Nitrik Oksit)
<b>OAB</b>	:Ortalama Arter Basıncı
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
<b>PEEP</b>	: Positive End Expiratory Pressure (Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı)
<b>PEG</b>	: Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (Perkütan Endoskopik Gastrostomi)
<b>PO</b>	:Peroral
<b>PPI</b>	:Proton Pump Inhibitör (Proton Pompa İnhibitörü)
<b>PPV</b>	: Pulse Pressure Variation (Nabız Basıncı Değişimi)
<b>RNA</b>	:Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)
<b>RSV</b>	:Respiratory Syncytial Virus (Respiratuar Sinsityal Virus)
<b>RRT</b>	:Renal Replacement Therapy (Renal Replasman Tedavisi)
<b>RT-PCR</b>	:Real Time PCR (Gerçek Zamanlı PCR)
<b>SARS</b>	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu)
<b>SOFA</b>	: Sequential Organ Failure Assessment
<b>SPSS</b>	:Statistical Package for Social Sciences
<b>SRRT</b>	:Sürekli Renal Replasman Tedavisi
<b>SVB</b>	:Santral Venöz Basıncı
<b>SVV</b>	: Stroke Volume Variation (Atım Hacmi Değişimi)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ (Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ )
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VAS</b>	:Visual Analogue Scale (Vizüel Analog Skala)
<b>YBÜ</b>	:Yoğun Bakım Ünitesi
<b>WHO</b>	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Koenzim Q'nun moleküler yapısı. ....	3
Şekil 2.2. Koronavirüslerin şematik görünümü. ....	13
Şekil 4.1. Koenzim Q10 düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki. ....	41
Şekil 4.2. Koenzim Q10 düzeyi ile malignite tanısı arasında ilişki. ....	42
Şekil 4.3. Koenzim Q10 düzeyi ile nörolojik hastalık tanısı arasında ilişki. ....	42
Şekil 4.4. Koenzim Q10 düzeyi ile COVID PCR pozitifliği arasında ilişki. ....	43
Şekil 4.5. Koenzim Q10 düzeyi ile malnütrisyon arasında ilişki. ....	43
Şekil 4.6. Yatış süresince koenzim Q10 düzeyinin haftalık izlemi. ....	45
Şekil 4.7. İlk başvuruda normal aralıkta koenzim Q10 düzeylerine sahip hastaların haftalık izlemi. ....	46
Şekil 4.8. Malnütrisyon ve vazopressör tedavi arasında ilişki. ....	47
Şekil 4.9. Malnütrisyon ve YBÜ mortalitesi ilişkisi (Kaplan-Meier analizi). ....	49
Şekil 4.10. Koenzim Q10 düzeyi ve YBÜ mortalitesi ilişkisi (Kaplan-Meier analizi). ....	50

## TABLÖLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 3.1.</b> Hastalar için çalışma boyunca kaydedilen klinik veriler. ....	27
<b>Tablo 3.2.</b> Rutin tetkiklerin referans aralıkları ve çalışma yöntemleri.....	28
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri. ....	35
<b>Tablo 4.2.</b> Yatış bilgileri ve kabul sırasında klinik ve laboratuvar bulgular. ....	37
<b>Tablo 4.3.</b> Grupların koenzim Q10 seviyelerine göre dağılımı.....	37
<b>Tablo 4.4.</b> Klinik ve Demografik Parametreler .....	39
<b>Tablo 4.5.</b> Yatış Sırasında Bakılan Rutin Laboratuvar Değerleri .....	40
<b>Tablo 4.6.</b> Hastaların Klinik İzlem Sırasındaki Bulguları ve Prognozları .....	40
<b>Tablo 4.7.</b> Yatışta koenzim Q10 düzeyi ile demografik ve klinik parametreler arasında ilişki. ....	44
<b>Tablo 4.8.</b> Yatışta koenzim Q10 düzeyi klinik korelasyon analizleri. ....	45
<b>Tablo 4.9.</b> YBÜ yatışında klinik prognostik sonlanım noktaları. ....	47

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün etken olduğu, daha çok myalji, ateş ve kuru öksürükle seyreden, ancak ciddi vakalarda, artmış sitokin salınımına bağlı olarak ARDS ve çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilen ölçüde geniş klinik oluşturan bir hastalıktır [1]. Çin'in Wuhan kentinde ilk vakaların görülmesi ile birlikte başlayan salgın hızla yayılmış ve sonunda Mart 2020'de World Health Organisation (WHO) tarafından pandemi ilan edilmiştir. COVID-19'un klinik gidişi ve mortalitesi altta yatan birçok etkene göre değişkenlik göstermektedir. Bunlar arasında en önemlileri yaş ve virüsle enfekte kişilerin ek hastalıklarıdır. Çocuklar ve gençler hastalığı genelde asemptomatik veya hafif semptomlarla geçirirken, 60 yaş üzeri ve ek hastalığı olan kişilerde hastane yatışı ve mortalite oranı daha yüksektir [2] [3].

Koenzim Q10, yağda çözünebilen ve hücrelerde birçok metabolik olayda kilit görevi olan bir yapıdır. Yapı olarak K vitaminine benzer. Hücrede enerji metabolizması ve antioksidan mekanizmalardaki yeri en önemli görevlerindedir [4] [5].

Hücre içinde sentezlenebildiği gibi diyetle de alınabilir. Komplike olmayan tip 2 diyabet ve dislipidemisi olan 74 hasta üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, koenzim Q10 alan hastalarda ölçülen HbA1c ve sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir düşüş olmuştur [6]. Koenzim Q10'un sistolik fonksiyon üzerindeki etkisini inceleyen 11 çalışmanın dahil edildiği 2006 yılında yayınlanan bir meta-analizde, koenzim Q10'un kronik kalp yetmezliği hastalarında sistolik fonksiyonları iyileştirdiği sonucuna varılmıştır [7].

Viral enfeksiyonlar, mitokondriyal metabolizmayı etkileyerek konak hücrede ATP üretimini bozarlar. Bunun yanında hücrede serbest radikal oluşumunu artırır ve böylece enfekte ettikleri hücrelerde oksidatif strese yol açarlar [8] [9] [10]. Bu bilgiler ışığında 2020 yılında yayınlanan bir hipotezde, virüsün COVID-19 kliniği oluşturmadaki temel mekanizmanın koenzim Q10 ve dolayısı ile mitokondriyal enerji mekanizmasının bozulması olabileceği ve hatta tedavide koenzim Q10

kullanımının etkin olabileceği öne sürölmüştür [11]. Benzer şekilde bir başka hipotezde, antioksidan etkileri, mitokondriyal enerji metabolizmasını artırması ve bozulmuş T hücre fonksiyonlarını düzeltmesi nedeni ile COVID-19 hastalarında mitokondriyal ubikinon'un (MitoQ) kullanımının kliniği iyileştirebileceği öne sürölmüştür [12]. 2022'de yapılan bir çalışma, COVID-19 geçiren hastalarda mitokondriyal respiratuar fonksiyonların ve koenzim Q10 seviyelerinin düştüğünü göstermiştir ve bu hipotezleri destekler niteliktedir [13].

Biz çalışmamızda, yoğun bakımda izlenen COVID pozitif ve negatif hastalardaki serum koenzim Q10 seviyelerinin, sağkalım ve klinik prognoz üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

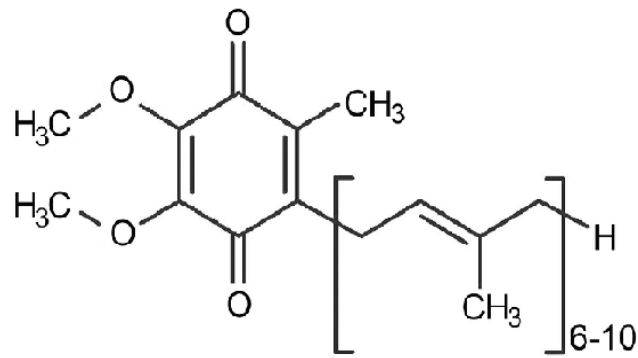
### 2.1. Koenzim Q10

Koenzim Q10 tüm hücrelerde önemli görevleri olan ve eksikliğinin birçok patoloji ile ilişkisinin kanıtlandığı, yağda çözünebilir vitamin benzeri antioksidan bir yapıdır. Mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, yağ asidi metabolizması, birçok gen ekspresyonu, lizozomal metabolizma ve pirimidin metabolizması gibi önemli hücresel süreçlerde anahtar rolü bulunmaktadır[14]. Koenzim Q10 kimyasal yapı olarak K vitaminine benzer ancak yine de vitamin olarak değerlendirilmez çünkü hayvan hücrelerinde sentezlenebilir [15]. Yani hücreler için en temel koenzim Q kaynağı hücrenin kendi biyosentez mekanizmalarıdır. Bu sentez miktarı hücredeki ihtiyaca göre, ihtiyaç da hücrenin oksidatif metabolizmasına göre şekillenir [16].

#### 2.1.1. Biyokimyasal Yapı ve Özellikler

Koenzim Q, bir diğer adıyla ubiquinon, 2,3-dimetoksi, 5-metil, 6-poliizopren parabenzokinondur. Koenzim Q10 da insanlarda bulunur ve 10 izopren birimi içerir. Her izopren biriminde 5 karbon bulunmaktadır. Kinon halkası koenzim Q10'un fonksiyonel grubudur. Kinon halkasının indirgenmesi, koenzim Q10'un proton ve elektron taşıyıcısı olarak görev yapabilmesini sağlar ve kinon halkasının indirgenmesi sonucu kinol oluşur [17].

Koenzim Q10'un moleküler yapısının şematik hali şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Koenzim Q'nun moleküler yapısı.



Koenzim Q10 hücredeki tüm zarlara yayılmıştır. Özellikle mitokondri membranında, koenzim Q10 oksidasyon ve redüksiyonunda görevli enzimlerde protein bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır. Mitokondri zarı dışındaki diğer zarlarda da bu bağlanma bölgelerinin bulunduğu tahmin edilmiştir ancak tanımlanamamıştır [4]. Kinon grubu indirgenmiş ise kinol formu, oksitlenmiş ise kinon formu olarak adlandırılır ve bu formların yüzdelerindeki değişiklik hücre metabolizmasının durumuna göre dinamik bir süreç içinde seyreder. Kanseri, statin kullanımı, çeşitli mutasyonlar gibi sebepler dokuda koenzim Q eksikliğine yol açabilir. Koenzim Q10'un hücre zarında büyük çoğunluğu, çok iyi bir antioksidan olmasını sağlayan kinol formunda bulunur [18]. Oksitlenmiş kinon formu, hücredeki endomembranlarda ve plazmada bulunan enzimlerce yıkılır böylece antioksidasyon tamamlanmış olur [17]. Bu enzimlerden en iyi tanımlanmış 3 tanesi; Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADH) sitokrom b5 redüktaz, NADH/NADPH oksidoredüktaz ve NADPH koenzim Q redüktazdır [19] [20]. Koenzim Q10'un antioksidan etkinliği çeşitli deneylerle direkt olarak gösterilmiştir. Bunlardan birinde, koenzim Q10 sentezin mekanizmasında bozukluk olan bir maya mutantının normalden daha fazla lipid peroksit biriktirdiği gösterilmiştir [5]. Bir diğerinde; yaşlı hastalara koenzim Q10 içeren cilt kremleri uygulanmış ve sonuçta serbest radikallerin azaldığı, foton emisyon yöntemi ile gösterilmiştir[21].

### 2.1.2. Eksikliği

Endojen Koenzim Q10 seviyeleri hem tüketim hem de üretim hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Birçok hastalık durumunda bu seviyeler değişkenlik gösterir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve dejeneratif kas hastalıklarında koenzim Q seviyelerindeki değişkenlik insanlarda iyi dokümanite edilmiştir [22]. Koenzim Q genlerinden herhangi birinde mutasyon sonucu biyosentezinin bozulması ile giden primer koenzim Q10 eksikliği; hipotoninin eşlik ettiği neonatal ensefelopati, serebellar ataksi, epilepsi, hipertrofik kardiyomiyopati, retinopati, optik atrofi, sensörinöral işitme kaybı ve renal hastalıklar gibi klinik durumlarla ilişkilidir. Yaşlanma ile birlikte doku ve plazmadaki koenzim Q10 seviyeleri azalır ve özellikle metabolik ve kardiyovasküler hastalıkların seyri, koenzim Q10 desteği alan yaşlı hastalarda daha iyidir. B6 vitamini, koenzim Q10 sentezi için kofaktör

görevi görür. Bu nedenle vitamin B6 düşüklüğü koenzim Q10 düşüşünü de beraberinde getirir [23].

### 2.1.3. Düzey Ölçümü

Koenzim Q10 seviyelerinin insanlarda tahmini için genelde uygulamanın kolaylığı nedeniyle plazma düzeyi ölçümünden faydalanılır. İnsanlarda koenzim Q10' un normal plazma değeri 0.40-1.91 mikromol/l yani 0.34-1.65 mikrogram/ml aralığındadır [15]. Koenzim Q10'un asıl etkinliği olduğu mitokondriyal membranlardaki seviyelerinin önemli olduğunu bilmekteyiz ancak ölçüm gücü nedeniyle ile plazma seviyeleri, dokudaki seviyeleri anlayabilmek için sadece bir tahmin niteliği taşır. Plazma değerleri asıl olarak diyetle Koenzim Q alımını yansıtmaktadır. Plazma değerleri ile dokudaki değerler arasındaki ilişki ise net bir şekilde gösterilememiştir [24]. Doku örneği almadaki zorluk nedeni ile doku koenzim Q düzeyi ölçümü yapmak pratikte kullanışlı bir yöntem değildir. Cilt fibroblastları, kas biyopsileri ve kandaki mononükleer hücrelerin; doku koenzim Q düzeylerini plazmadan daha iyi yansıttığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, destek ürünü kullanmayan hastalarda, kan mononükleer hücrelerindeki koenzim Q10 düzeyinin, kas dokudaki seviyeleri ile korelasyon gösterdiği; ancak plazma seviyeleri ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir [25]. Koenzim Q'nun eritrositlerdeki düzeyinin ölçülmesinin herhangi bir klinik önemi yoktur. Mononükleer kan hücreleri gibi hücrelerdeki ölçümün anlamlı olmasının nedeni; muhtemelen bu hücrelerde mitokondri bulunmasıdır [26].

### 2.1.4. Diyet

Koenzim Q10, vücutta sentezlenebildiği gibi diyetle dışarıdan da alınabilir. Özellikle tavuk budu, ringa balığı ve alabalıkta bol miktarda bulunur. Diyetle günlük alım ortalama 3-5 mg'dır. Günlük alınan gıda koenzim Q10 gıda takviyelerinin doku Koenzim Q10 seviyelerini normalin üstü değerlere çıkaramadığı biliniyor [27] [28]. Koenzim Q10 eğer gıdalar ile doğal yolla alınırsa, intestinal emilimi 3 kat daha hızlı olmaktadır [29]. Absorpsiyonun ardından koenzim Q10 plazma lipoproteinlerinde ve karaciğer dokusunda bulunur ancak böbrek ve kalp dokularında bulunmaz [30]. Çok

daha yüksek dozlarda periferik dokulara geçişi olmaktadır. Bu da koenzim Q10'un periferik dokulara geçebilmesi için plazmada çok daha yüksek konsantrasyonlarının sağlanması gerekliliğini gösterir. Günlük kiloya 150 mg gibi yüksek doz destek ürün tedavilerinde bu plazma konsantrasyonlarına ulaşılabilir [31]. Molekül ağırlığı fazla olduğundan ve suda çözünürlüğü düşük olduğundan, koenzim Q10'un bağırsaklardan emilimi yavaştır. Yapılan çalışmalarda egzogen oral destek ürünlerinin emilimi, preparatlar arası ciddi farklılık göstermiştir [31]. Emiliminde yaş, cinsiyet, lipoprotein düzeyleri, diyet, preparatın tipi, yağ bazlı oluşu gibi birçok faktörün etkili olabileceği düşünülmektedir [32] [33].

### **2.1.5. Destek Ürün Tedavisi ve İlaç Etkileşimleri**

Koenzim Q10 destek ürün tedavisi için çeşitli kılavuzlar tanımlanmıştır. Genellikle plazma seviyeleri ölçümü için tedaviye 3-4 hafta devam edilmesi ve sonrasında, kararlı durum konsantrasyonuna ulaştığında, düzey ölçümü yapılması önerilmektedir [34]. Erişkinler için önerilen günlük doz günlük 1200 mg, çocuklar için ise günlük 10 mg/kg a kadar çıkabilir [35] [36]. Koenzim Q10 karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve safra yoluyla atılır. Koenzim Q10 tedavisinin yüksek dozlarda dahi toksisite oluşturmadan güvenli olduğu literatürde bildirilmiştir ancak hepatik yetmezliği ve biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda birikim söz konusu olabilir [37]. Koenzim Q10 tedavisinde ciddi yan etkiler raporlanmamıştır. Bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık hissi ve anoreksi-iştahsızlık gibi gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, alerjik döküntü gibi minör yan etkiler görülebilir [38]. Koenzim Q10 sentezi için Hidroksi-beta-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz gereklidir. Statin grubu ilaçlar HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yaptığından koenzim Q10 sentezini de etkileyerek serum seviyelerini düşürürler [39]. Koenzim Q10 platelet aktivitesini bozarak kanamaya meyil yaratabilir, öte yandan K vitamini gibi davrandığı için de warfarin gibi ilaçların antikoagülan etkisini bozabileceği öne sürülmüştür [40] [41]. Koenzim Q10 ayrıca antihipertansif ajanlarla beraber kullanıldığında aditif etki göstererek tansiyon düşürücü etkiyi artırır ve pankreas beta hücrelerini aktive ederek insülin salınımı ile beraber dokulardaki insülin duyarlılığını da artırarak antidiyabetik bir etki gösterir [6].

## 2.1.6. Klinik Kullanım

### 2.1.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Miyositlerde bol miktarda mitokondri bulunur ve hücre hacminin yaklaşık %60'ını kaplar. Kalp kasının kasılması nedeniyle ihtiyaç duyduğu yüksek enerji miktarını karşılamak için mitokondriler miyositlerdeki kontraktıl ünitelere paralel şekilde dizilmiş durumdadırlar. Oksidatif stres, artmış serbest oksijen radikalleri üretimi ve bu üretime karşılık veremeyen yetersiz antioksidan cevap arasındaki dengesizlik nedeni ile oluşur ve iskemi-reperfüzyon hasarında rol oynar. Ayrıca mitokondri, azalan oksijen kullanımı ve sunumu gibi durumlarda superoksit radikali oluşturur. Tüm bunların önüne geçmek ve iskemi reperfüzyon hasarını önlemek amacı ile koenzim Q10 gibi antioksidan ajanlarla yapılan tedaviler bulunmaktadır [42] [43]. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, koenzim Q10 verilen tavşanlar, sonrasında iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış ve bu tavşanlarda hasar sonrası mitokondriyal ATP üretebilme kapasitesinin daha iyi korunduğu gösterilmiştir [44]. Benzer şekilde sıçanlar üzerinde yapılan iki çalışmada da, koenzim Q10 verilen sıçan kalplerinde iskemi sonrası doku işlevselliğinin geri dönüşünün daha iyi olduğu, hem sistolik hem diyastolik fonksiyonların korunduğu ve koroner kan akışının daha iyi olduğu gösterilmiştir [45] [46]. Domuzlarda yapılan bir çalışmada, diyetlerine 30 gün boyunca koenzim Q10 ilave edilen domuzların, kontrol grubuna göre miyokard iskemisine daha dirençli oldukları gösterilmiştir [47]. Rosenfeldt ve arkadaşlarının yapmış olduğu çift kör klinik bir çalışmada, iskemik kalp hastalarından koenzim Q10 takviyesi alan hastalarda, artmış egzersiz toleransı, azalmış anjina ve EKG'deki iskemik değişikliklerde azalma olduğu gösterilmiştir [48].

Kalp yetmezliğindeki kasılma fonksiyonu kaybının temelinde, mitokondrinin miyosit için gereken enerjiyi sağlayamaması sonucu hücrede nekroz veya apoptoz mekanizmalarının devreye girmesi yatar. 2006 yılında yayınlanan ve koenzim Q10'un kalp yetmezliğindeki etkilerini inceleyen 11 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, koenzim Q10'un kardiyak output ve atım hacmi üzerinde anlamlı pozitif etkilerinin olduğu sonucu çıkmıştır [7]. Ancak bu

çalışmalardaki hasta sayılarının yetersiz olduğu ve mortalite gibi majör sonlanım noktalarını belirlemede yetersiz kaldığı da meta analizle belirtilmiştir.

Doksorubisin gibi antrasiklinler birçok tümör tedavisi için kullanılan potent kemoterapötik ilaçlardır ve doz bağımlı kardiyotoksikite yaparlar. 2005'te yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında, koenzim Q10'un, hayvan kalp mitokondrisinde antrasikline bağlı gelişen lipid peroksidasyonundan kalbi koruduğu gösterilmiştir [49]. Koenzim Q10'un yarattığı bu etki, vitamin E gibi diğer antioksidan maddelerde görülmemiştir. Üç non-randomize klinik çalışmada, spontan koenzim Q10 tedavisi verilen hastalarda, antrasiklinin anti-tümör etkisinde herhangi bir değişiklik olmadan kardiyotoksik etkilerinin azaldığı gösterilmiştir. Bir diğer randomize çalışma ise; koenzim Q10 tedavisi alanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmıştır [50].

Klinik çalışmalar, koenzim Q10 un antihipertansif etkisini göstermiştir ancak bu etkiyi hangi mekanizma ile yaptığı tam olarak aydınlatılamamıştır [51] [52]. Hodgson ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan bir çalışmasında, tip 2 diyabet hastalarında, koenzim Q10 tedavisinin hem ortalama arteriyel basıncını düşürdüğü hem de daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir [6]. Bunun temelinde de; oksidatif stres nedeni ile oluşan süperoksit radikallerinin, endotelial nitrik oksit (NO) ile etkileşime girerek peroksinitrit oluşturması, nitrik oksiti azaltması ve bunun sonucunda da sistemik vasküler direncin artması yatar [53]. Koenzim Q10 endotelial düz kaslarda direkt gevşeme ve vazodilatasyon yapıcı etkisi ile sistemik vasküler direnci yani kan basıncının düşürür, kardiyak outputu ise değiştirmez [54] [55] [56]. Ancak bu etkinin, hipertansif olmayan normotansif hayvan ve insanlarda görülmediği de unutulmamalıdır; çünkü bu hastalarda, koenzim Q10 un asıl etkisinin olduğu oksidatif stres durumu görülmemektedir. Koenzim Q10'un ciddi yan etkiler oluşturmadan antihipertansif etkisi olduğunun, daha geniş randomize kontrollü çalışmalar ile doğrulanması gerektiği görüşü hakimdir [57].

Koenzim Q10'un kardiyak cerrahinin bir sorunu olan iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesi için kullanılması fikri birçok klinik çalışmaya temel olmuştur. 1982 ile 2004 yılları arasında yapılan 8 çalışmada, çalışmalardan biri hariç tümünde koenzim Q10'un bir şekilde hastaların klinik gidişinde pozitif bir etkisi olduğu

gösterilmiştir [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [48]. Bu çalışmalar arasından Taggart ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışmada koenzim Q10'un herhangi bir etkisi görülmemiştir, ancak bu çalışmada koenzim Q10 replasmanı cerrahi prosedürden sadece 12 saat önce verilmiştir. Rosenfeldt ve arkadaşlarının 2005'te yaptığı randomize plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada; koroner bypass veya kapak replasmanı yapılacak olan 121 hastaya, operasyondan 2 hafta önce başlamak üzere günlük 300 mg oral koenzim Q10 replasmanı verilmiş ve tedavinin postoperatif dönemde kalp kasılma fonksiyonlarında olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir [48].

### **2.1.6.2. Nörolojik Hastalıklar**

#### ***Parkinson***

2011 yılında yayınlanan bir derlemede, koenzim Q10'un nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik aktiviteyi koruyarak Parkinson hastalığının, özellikle risk gruplarında, önlenmesi için koenzim Q10 replasmanının faydalı olabileceğini göstermiştir. İleri evre olmayan Parkinson hastalarında koenzim Q10'un nöroprotektif etkisi, 4 randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmanın dahil edildiği bu derlemede ortaya konmuştur [65]. Daha büyük çaplı klinik çalışmaların gerekli olduğu kanısı hakim olsa da, koenzim Q10'un profilaksi ve semptomların yavaşlatılması noktasında umut vadeci olduğu aşikardır.

#### ***Alzheimer***

Mitokondriyal disfonksiyonun yol açtığı oksidatif stresin, Alzheimer patofizyolojisinde önemli rol aldığına yönelik kanıtlar giderek artmaktadır. Koenzim Q10 bu mekanizmaları engelleyerek mitokondriyal disfonksiyonu azaltır, dolayısı ile Alzheimer hastalarında nöroprotektif etkisi vardır [66]. Buna karşılık yeni yapılan çift kör plasebo kontrollü klinik bir çalışmada Alzheimer hastalarına içinde koenzim Q10'un da bulunduğu antioksidanlar verilmiş ancak bakılan serebrospinal sıvı örneklerindeki biyolojik belirteçlerde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir [67].

## ***Migren***

Migrenin mitokondriyal enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlı geliştiği teorisini doğrulayan birçok kanıt mevcuttur [68]. Günümüzde koenzim Q10 tedavisi, riboflavin ile birlikte migren profilaksisinde önerilmektedir. 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada, 3 ay boyunca günde 150 mg koenzim Q10 replasmanı verilen hastalarda, migren semptomları yaşanan gün sayısında %50 azalma olduğu gösterilmiştir [69].

### **2.1.6.3. Fibromiyalji**

Fibromiyalji; etyolojisi net olmayan, çok geniş aralıkta semptom ve şiddette seyredabilen, kronik ağrıyla giden bir patolojidir. Son çalışmalar fibromiyaljinin klinik semptomlarının, oksidatif stres ile ilişkili olabileceğini gösteren bazı kanıtlar sunuyor. Başka bir çalışmada, koenzim Q10 eksikliği olan ve tedavi edilen fibromiyalji hastalarının, tedavinin ardından semptomlarında ciddi gerileme olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada semptomlar Visual Analogical Scale of Pain (VAS) ve Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) ile değerlendirilmiştir [70] [71]. 2013'te yayınlanan randomize çift kör plasebo kontrollü bir başka çalışma, 40 gün boyunca günde 300 mg koenzim Q10 tedavisi verilen 20 fibromiyalji hastasında, koenzim Q10'un ağrıyı, yorgunluğu ve tetik nokta hassasiyetini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase) gen ekspresyonu artmış ve inflamasyon moleküler düzeyde azalmıştır [72].

### **2.1.6.4. Kanser**

Meme kanseri olan kadınlarda plazma koenzim Q10 düzeyleri ve kanserli dokudaki koenzim Q10 seviyeleri düşük bulunmuş ve bu düşük seviyeler kötü prognoz açısından anlamlı çıkmıştır [73]. Malign melanomu olan 117 hastayı kapsayan bir seride ölçülen plazma koenzim Q10 düzeyleri, kontrol grubuna göre ciddi derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca koenzim Q10 seviyelerinin düşüklüğü ile melanom kalınlığı arasında da ters orantı olduğu gösterilmiştir. Ek olarak yine aynı hasta serisinde, koenzim Q10 seviyeleri düşük olan hastaların, ilerleyen yıllarda metastaz geliştirme oranları, nispeten yüksek koenzim Q10 düzeyi olanlara göre daha

yüksektir [74]. Kanser hastalarında koenzim Q10, immun sistemi geliştirici ve antioksidan etkileri nedeni ile faydalı olabilir. Doksorubisin ile yapılan kemoterapide, koenzim Q10 süpleman tedavisi, kardiyak toksisite, diyare ve stomatitisi azaltır, bunları yaparken de ilacın kemoterapötik etkisi herhangi bir şekilde azalmaz [75].

#### **2.1.6.5. İnfertilite**

Seminal sıvıda ölçülen koenzim Q10 düzeyleri ile sperm sayısı ve motilitesi arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır [76]. 2012 yılında yapılan ve 287 infertil erkek hastanın dahil edildiği klinik bir çalışmada, koenzim Q10 tedavisi verilen hastalarda, semen kalitesi, sperm sayısı ve gebelik oranlarında anlamlı artış gösterilmiştir [77] [78].

#### **2.1.6.6. Gebelik**

Gebelikte ilerleyen aylarla birlikte hastalarda koenzim Q10 düzeyleri artış gösterir. 2009 yılında 235 preeklampsi riski taşıyan gebe hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, plasebo grubunda preeklampsi görülme oranı %25.6 iken, koenzim Q10 tedavisi alan grupta bu oran %14.4 olarak saptanmıştır [79]. Ayrıca fetal kayıp ile sonuçlanan spontan abortuslarda, gebelerin serum koenzim Q10 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür [80].

#### **2.1.6.7. Kozmetik**

Serbest radikaller DNA da dahil olmak üzere hücre içi yapılara zarar verir. Bunun dışında aktivatör protein – 1 (AP-1) ve nükleer transkripsiyon faktör- kappa B (NF-KB) gibi transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyona uğramasına neden olur [81] [82]. AP-1, metalloproteinazların üretiminde görev alır ve metalloproteinazlar da ortamdaki kollajeni yıkarak ciltte kırışıklıklara yol açar [83]. NF-KB ise, proinflatuar mediyatörlerin oluşmasını regüle eden transkripsiyon faktörlerini arttırır. Bu iki mekanizma birlikte cilt yaşlanmasının ana sebepleridir [84]. Koenzim Q10, epidermiste, dermiste olduğundan 10 kat daha güçlü bir antioksidan etkiye



sahiptir [85]. Kozmetik endüstrisinde, özellikle yaşlanma karşıtı ürünlerde koenzim Q10 uzun zamandır ve sıkça kullanılmaktadır [86].

### **2.1.7. Toksikite**

Koenzim Q10 tedavisi maksimum dozlarda dahi tedavinin durdurulmasını gerektirecek ölçüde ciddi yan etkiler oluşturmaz. Bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık hissi, diyare ve iştahsızlık-anoreksi gibi hafif semptomlar bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Baş ağrısı ve alerjik döküntüler de bazı yayınlarda rapor edilmiştir [38]. Hepatik ve biliyer sistem ile atılan koenzim Q10, hepatik yetmezlik veya biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda birikebilir [37].

## **2.2. COVID-19**

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda genellikle hafif respiratuar ve intestinal enfeksiyonlar oluşturan, kendi kendini sınırlayan geniş bir virüs ailesidir [87]. Ancak 2002 yılında Çin'de ortaya çıkan SARS virüsü insanlarda ciddi solunum semptomlarıyla seyreden enfeksiyona neden olmuştur [88]. SARS-CoV'dan sonraki 20 yıl içinde MERS-CoV virüsü ve SARS-CoV-2 ciddi solunum sendromları yapan virüslerdir. SARS virüsü 2004 yılından beri görülmemiştir. MERS (Middle East Respiratory Syndrom) virüsü 2012 yılında Suudi Arabistan'da tanımlanmıştır [89]. Hem SARS hem MERS virüslerinde ana kaynağın yarasalar olduğu düşünülmektedir [90]. Bu virüslerin çıkışından sonra yapılan detaylı incelemeler, SARS virüsünün misk kedilerinden, MERS virüsünün ise hörgüçlü develerden insanlara bulaştığını gösterilmiştir. SARS virüsü reseptör olarak Anjiotensin Converting Enzyme -2 (ACE-2)'e bağlanır ve daha çok silyalı bronşial epitel hücrelerini enfekte eder [91]. Diğer taraftan MERS koronavirüsü ise dipeptidil peptidaz 4 (DPP4, CD26)'ü reseptör olarak kullanır ve silyalı olmayan bronşiyal epitel hücrelerini tutar [92].

### **2.2.1. SARS-CoV-2**

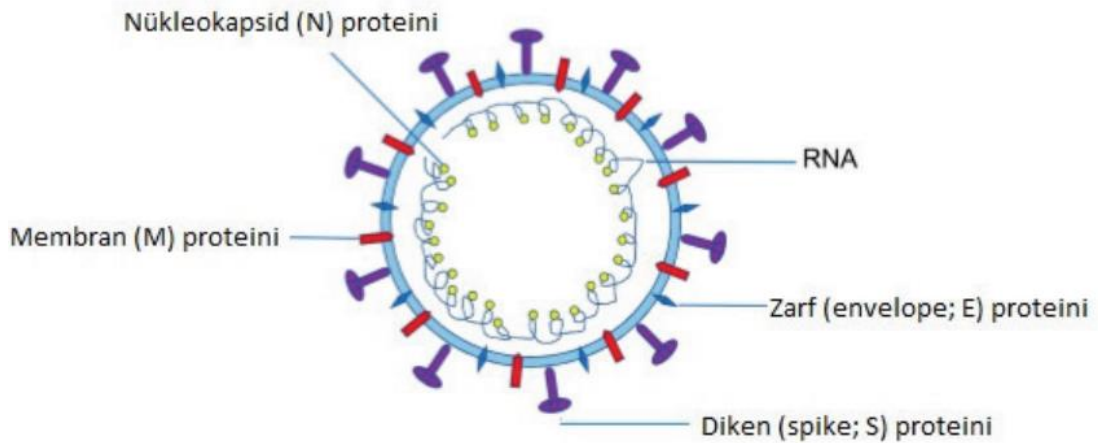
2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde bir dizi ciddi akut solunum yetmezliği yapan atipik respiratuar bir enfeksiyon tanımlanmıştır. Sonrasında etkenin koronavirüs ailesine mensup bir virüs olduğu tespit edilmiş ve WHO tarafından,

virüsün yarattığı tabloya COVID-19 adı verilmiştir. COVID-19'a sebep olan virüs, SARS virüsüne olan benzerliği nedeni ile SARS-CoV-2 adını almıştır.

Zarflı, pozitif sarmallı bir RNA virüsüdür ve ciddi solunum yetmezliği tablosuna yol açabilmektedir. İki yıldan uzun süredir global düzeyde ciddi etkileri olan pandeminin başlangıcı olarak, Wuhan'da bir deniz ürünleri pazarında hayvanlardan insanlara geçişin olduğu ve bu geçiş ile birlikte, etkenin insandan-insana bulaşarak hızlı bir şekilde yayıldığı gösterilmiştir. Kısa bir sürede dünya çapında 200'den fazla ülkede hastalık ve etken rapor edilmiştir [93] [94]. Nihayetinde 11 mart 2020'de WHO tarafından pandemi ilan edilmiştir. Haziran 2022 itibari ile dünya çapında toplam raporlanan vaka sayısı 500 milyondan fazla, toplam ölüm sayısı ise 6.5 milyona yakındır. WHO, total mortalitenin % 2.2 olduğunu raporlamıştır ancak ölüm oranları yaş, altta yatan komorbiditeler gibi hasta bazında değişen faktörlerden etkilenmektedir [94].

### 2.2.2. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji

Koronavirüsler 4 yapısal proteinden oluşur. Bunlar diken-spike (S), membran (M), envelop-zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleridir [95]. Koronavirüslerin şematik bir görüntüsü şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Koronavirüslerin şematik görünümü.

Bunlardan özellikle S proteini konak hücreye bağlanma ve penetrasyonda önemli rol oynar ve virüs yüzeyinde bir çıkıntı şeklinde görülür. S proteini, S1 ve S2

olmak üzere 2 alt ünitelerden oluşur. S1 konak hücre membranına tutunmada, S2 ise membran füzyonu ve hücre içine girişte daha aktif rol oynar [94].

ACE-2, akciğer epitel hücrelerinde bol miktarda bulunur ve SARS-CoV-2 için reseptör görevi görür [96]. Hücre içine girdikten sonra, virüs hücre içinde replike olur ve viral proteinler sentezlenir. Sonrasında viral N proteini yeni genetik materyal ile birleşir ve bu yapı endoplazmik retikulum (ER)'a gider. Viral M proteini, viral N protein ve genetik materyal ikilisinin endoplazmik retikuluma girişini aktive eder. ER' da kaplanan nükleokapsid daha sonra golgi organı üzerinden hücre membranına taşınır ve buradan da ekzositoz yoluyla hücre dışına atılır. Böylece hücre dışına çıkan yeni virüsler diğer pulmoner epitelyal hücreleri enfekte eder ve virüsün yaşam döngüsü bu şekilde sürer [97].

COVID-19 primer olarak respiratuar ve vasküler sistemi tutar. COVID-19, kliniğini en iyi şekilde açıklayabilmek için, erken ve geç olmak üzere 2 evreye ayrılarak incelenir. Erken evre, direkt virüsün yaptığı doku hasarı evresi olup bu evrede yoğun şekilde viral replikasyon ve yayılım gerçekleşir. Geç evre ise enfekte olan konak hücrelerinin başlattığı immün cevabın olduğu evredir [94]. Ciddi COVID vakalarında abartılı immün cevap sonucunda sitokin fırtınası denen durum oluşur. Bu durum, TNF-Alpha ve interlekin-6 (IL-6) başta olmak üzere sitokinlerin fazla miktarda salınımı sonucu oluşan lokal ve sistemik immün yanıt ile karakterizedir [98] [99].

### **2.2.3. Klinik ve Epidemiyolojik Özellikler**

COVID-19 her yaşta insanı etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon için medyan yaş 50 civarı olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte hastalığın klinik gidişi yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Çocuk ve gençler genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla hastalığı geçirirken, en çok hastane yatışı gerektiren ve hatta ölümlü sonuçlanan ciddi pnömoni ile seyreden vakalar genellikle 60 yaş üzeri komorbiditeleri olan erkek hastalardır [1] [2] [3] [100] [101]. Gebeler hastalık için daha fazla bir risk taşımazlar. Bununla beraber bir gebe hastada transplasental geçiş bildirilmiştir ancak bu durum sadece izole tek bir olguda tanımlanabilmiştir [102].

COVID-19'un klinik bulguları arasında en sık görülen semptomlar ateş, yorgunluk ve kuru öksürüktür. Bunların dışında balgam, boğaz ağrısı, baş ağrısı, diyare, iştahsızlık, bulantı-kusma, hemoptizi, göğüs ağrısı ve titreme gibi semptomlar da daha nadir olarak görülebilmektedir [1] [2] [3] [100]. Tat ve koku duyusu kaybı da hasta beyanlarına dayalı olarak görülebilmektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi 1-14 gün arasında değişmekte olup daha çok bulaşın ardından 5 günlük bir periyod sonrası klinik vermeye başlar. Dispnenin eşlik ettiği pnömoni tablosu ise semptom başlangıcından 8 gün (medyan değer) sonra gelişir [103]. SARS-CoV-2 ile enfekte 72.314 hastanın dahil edildiği bir raporda, hastaların %81 i hafif, %14'ü şiddetli ve %5'i kritik hasta olarak sınıflandırılmıştır. Şiddetli hastalık görülen %14'lük gruptaki hastaların bazılarında yoğun bakımda mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Kritik hasta grubunu ise solunum yetmezliği veya çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği septik şok tablosundaki hastalar oluşturmuştur [103].

WHO'nun güncel verilerine göre Haziran 2022 itibari ile küresel çapta toplam vaka sayısı 530 milyon, ölüm sayısı ise 6.5 milyona yakındır. Birleşik Krallık'ta, Mayıs 2022'ye kadar toplam 203 bin gebe COVID vakası raporlanmış, bunlardan 32 bininde hastane yatışı gereksinimi olmuş ve 292 hasta yaşamını kaybetmiştir. Yine WHO'nun verilerine göre tüm vakaların ortalama %14'ünü sağlık çalışanları oluşturmaktadır.

## **2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme**

### **2.2.4.1. Moleküler Testler (RT-PCR)**

COVID-19 için standart test real time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) testidir. Nazofarenks ve orofarenksten alınan sürüntü örnekleri +4 santigrat derecede saklanır ve laboratuvar ortamında reverse-transkripsiyon yöntemi ile viral genetik materyal amplifikasyonu yapılır. Balgam örnekleri veya entübe hastalar için bronkoalveolar lavaj örnekleri de bu yöntemle değerlendirilebilir. Bu yöntemle SARS-CoV'un genetik materyali örneklerde tanımlanmış olur [94]. Tekrarlayan PCR testleri, pozitif hastalarda doğrulama için, kesin tanıli hastalarda ise kür takibi için önerilmektedir. Testin sensitivitesi yüksek değildir. Kesin tanıli hastalarda,

orofarengal sürüntüden pozitif gelme oranı %53.3, balgam örneklerinden pozitiflik oranı ise %71 olarak gösterilmiştir [104] [105]. Çalışmalar, solunum yolu örnekleri PCR'ı negatif çıkan vakalarda, kan veya gastrointestinal örneklerde viral genetik materyalin bulunabildiğini göstermiştir [104].

#### **2.2.4.2. Seroloji**

Enfeksiyona cevap olarak oluşan antikorları gösteren bu yöntemle çeşitli testlere göre yöntemin sensitivitesi değişkenlik göstermektedir. FDA (Food and Drug Administration), hastalarda enfeksiyonu dışlamak veya koruyucu immüniteyi göstermek için seroloji yönteminin kullanılmasını önermemektedir [106]. Seroloji daha çok, genel olarak hastalığın geç evresinde tanı kesinleştirmek için kullanılan bir yöntem olarak düşünülmektedir.

#### **2.2.4.3. Kan Tetkikleri**

CBC (Complete Blood Count)'de lenfopeni ve nötrofil/lenfosit oranında artış görülebilir ve birçok vakada bunun kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [97]. AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), LDH (Laktat Dehidrogenaz), CRP (C-reaktif Protein) ve CK (Kreatin Kinaz)'larda artış görülebilir [94]. D-dimer yüksekliği ile birlikte ciddi olgularda kanama-koagülasyon bozuklukları görülebilir.

#### **2.2.4.4. Görüntüleme**

COVID-19 hastalarında toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi)'de tipik olarak multifokal, yamalı tutulum yapan bilateral buzlu cam opasiteleri şeklinde gözlenir ve alt loblar daha sık tutulur. COVID-19 pnömonisini teşhis etmede toraks CT'nin sensitivitesi çok yüksektir. Ters halo işareti de daha nadir olarak görülebilen, konsolide bir halka ile çevrilmiş buzlu cam opasitesi odağı olarak tanımlanır. Bunlar dışında plevral efüzyon, kalsifiye olmuş alanlar veya lenfadenopatiler de CT görüntülemesinde gözlenebilir [94].

### 2.2.5. Tedavi

Semptomatik ve destekleyici tedavi hala COVID-19 hastalarına uygulanan tedavilerin temelinde yer almaktadır. Oksijen ve gerekirse mekanik ventilatör desteği, sıvı replasmanı, çoklu organ yetmezliklerinde kliniğe uygun tedaviler uygulanmakta ve pandeminin başından beri hızla süregelen çalışmalar bulunmaktadır. WHO belli aralıklarla tedavi kılavuzlarını güncellemektedir. Bununla beraber devam eden birçok çalışma umut vadetmektedir [106] [97]. COVID-19 hastalığının klinik gidişinde temel olarak iki fazdan bahsedebiliriz. Erken fazda viral replikasyon çok hızlıdır ve bu dönemde antiviral tedaviler ve monoklonal antikor tedaviler daha etkindir. Hastalığın geç evresinde ise sitokin salınımına bağlı olarak hiperinflamatuvar bir durum söz konusudur. Ayrıca koagülasyon sisteminin uyarılması sonucu da tromboza eğilim oluşur. Bu sebeple bu evrede, kortikosteroidler ve immunomodulator ilaçlar gibi anti-inflamatuvar ajanlar ve antitrombotik tedaviler daha önemli yer tutar [94].

#### 2.2.5.1. Antiviral Ajanlar

**Klorokin ve Hidroksiklorokin:** Antimalaryal bir ilaç olan klorokin aynı zamanda geniş spektrumlu bir antiviral ajan olduğu bilinmektedir. Bu sebeple pandeminin başında rutin tedavide kullanılıyordu. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalar, hastane yatışı yapılan hastalarda hidroksiklorokin mortalite veya klinik gidiş üzerinde herhangi bir olumlu etkisi olmadığını göstermiştir [107] [108].

**Remdesivir:** Viral RNA-bağımlı RNA polimerazı bloke ederek etki gösterir. Remdesivir aslında Ebola tedavisi için geliştirilmiş geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. RSV (Respiratuar Sinsityal Virüs), MERS ve SARS-CoV'e de etki eder [109]. SARS-CoV ile enfekte sıçanlarda yapılan bir çalışmada, remdesivir kullanımının akciğerlerde viral yükü azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir ve bu bilgiler ışığında COVID-19 hastalarında da kullanılmaya başlanmıştır [110]. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda remdesivirin iyileşme süresini kısalttığı verilerine dayanarak, FDA bu ilacın klinik kullanımına onay vermiştir [111] [112] [113]. Bununla beraber 11.330 hastanın yer aldığı bir çalışmada, remdesivirin, mortalite, mekanik ventilatör gereksinimi ve

hastanede yatış süresi açısından plaseboya herhangi bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir [107].

**Lopinavir/Ritonavir:** Bu iki ilaç HIV pozitif hastalarda rutin uygulanan FDA onaylı bir ilaç kombinasyonudur. Pandeminin erken dönemlerinde COVID-19 hastalarında kullanılmış ancak çalışmalarda rutin bakım ve tedaviye herhangi bir üstünlüğü gösterilemediği için güncel durumda kullanımı önerilmemektedir [114].

**Favipiravir:** Özellikle dirençli influenza vakalarında kullanılan antiviral ajandır. SARS-CoV-2'e karşı etkili olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiş ayrıca klinik çalışmalarda da hastalık seyrini olumlu etkilediği sonucuna varılmıştır [97]. Ancak bu veriler klinik çalışmalarla desteklenmediğinden, favipiravir bir dönem rutin tedavide yer aldıktan sonra güncel durumda tedavi protokollerinden kaldırılmıştır.

**Molnupiravir:** Oral kullanılan, N-4 hidroksisitidin (NHC)'e dönüşen bir ön ilaçtır. NHC hücre içinde fosforile olarak NHC trifosfat'a dönüşür ve bu yapı viral RNA'nın replikasyonunu bozar. Molnupiravir, COVID-19 pandemisinin başında, mevsimsel influenza tedavisi için prelinik çalışma aşamasındaydı. Pandemi ile birlikte çalışmalar ilacın COVID-19 için de umut vadeci olacağı düşünülerek hızlandırıldı ve bu yöne doğru kaydı.

### 2.2.5.2. İmmünmodulator İlaçlar

**Tosilizumab:** Romatoid artrit, juvenil artrit gibi romatolojik hastalıklarda kullanılan IL-6 reseptör monoklonal antikordur. Hastane yatışı olan 438 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tosilizumab'ın mortalite ve klinik gidiş üzerinde herhangi bir olumlu etkisi olmadığı sonucu çıkmıştır [115]. Ancak 2022 yılında yayınlanan son meta-analizde, içinde tosilizumab'ın da bulunduğu IL-6 inhibitörleri ile yapılan COVID çalışmaları derlenmiş ve IL-6 inhibitörlerinin hastane yatışı olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [116].

**Anakinra:** İnterlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti olan anakinra, sitokin fırtınası gibi hiperinflamasyon durumlarında etkin şekilde kullanılmaktadır. Özellikle sepsiste artmış sitokin salınımının yol açtığı doku hasarını önler ve bu hastalarda

yüksek dozda intravenöz (IV) yolla kullanılmaktadır [117]. Bunun dışında otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda da kullanımı mevcuttur. Yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında; ciddi COVID-19 vakalarında standart tedavi ile anakinra tedavisi karşılaştırılmış, anakinra alan hastalarda mortalite oranları ve invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi oranlarında anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir [118].

**Barisitinib:** Selektif Janus Kinaz (JAK) 1 ve 2 inhibisyonu yapan oral kullanılan bir ilaçtır. Romatoid artrit gibi birçok otoimmün hastalık tedavisi için kullanılan bu ilaç, sitokinlerin intraselüler sinyal yollarını inhibe ederek ciddi COVID hastalığındaki artmış sitokin salınımını önler.

#### **2.2.5.3. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidlerin özellikle hiperinflamatuvar cevaba bağlı klinik kötüleşme düşünülen hastalarda kullanımı pandeminin başından beri önerilen ve uygulanan bir yaklaşım olmuştur. RECOVERY (The Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) çalışmasında, mekanik ventilatör veya oksijen ihtiyacı olan hastalarda, deksametazon kullanımının 28 günlük mortaliteyi azalttığı, ancak herhangi bir solunumsal destek ihtiyacı bulunmayan hastalarda mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir [119].

#### **2.2.5.4. Plazma Tedavisi**

COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalardan alınan plazmanın tedavi amaçlı verilmesi tedavide denenmiş ve prelinik çalışmalarda etkin olduğu gösterilmiştir [120] [121]. Antikor titresinin yüksek olması için COVID geçirmiş hastalardan alınacak plazmanın 2 hafta içinde alınması önerilmektedir [122].

#### **2.2.5.5. Antikoagülan Tedavi**

Özellikle risk grubunda, orta ve şiddetli vakalarda tromboemboli profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin birçok kılavuzda rutin tedavi protokolleri arasında önerilmektedir [97].



### 2.2.5.6. Yoğun Bakımda COVID-19 Tedavisi

#### *Yoğun Bakım Yatış Endikasyonları*

COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti, National Institutes of Health (NIH)'in yayınladığı en güncel kılavuza göre 5 grup altında değerlendirilir;

- **Asemptomatik/presemptomatik enfeksiyon;** SARS-CoV-2 tanısı bir virolojik testle doğrulanmış; ancak COVID-19 ile uyumlu herhangi bir semptomu olmayan hastalar.
- **Hafif hastalık;** ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, bulantı, kusma, diyare, miyalji, baş ağrısı, tat ve koku duyusu kaybı gibi COVID-19 semptomları olan; ancak dispne veya anormal toraks görüntülemesi olmayan hastalar.
- **Orta şiddetli hastalık;** Klinik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde alt hava yolu tutulumuna yönelik bulgular olan ancak deniz seviyesinde oda havasında oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) %94 ten büyük ve eşit olan hastalar.
- **Ciddi hastalık;** Deniz seviyesinde oda havasında SpO<sub>2</sub>'si 94'ün altında olan, arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) ile solunan havadaki fraksiyone oksijen konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub>) oranı (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 300'ün altında olan, solunum sayısı dakikada 30 nefes/dakika'nın üzerinde olan hastalar ve toraks görüntülemesinde akciğer tutulumu %50'nin üzerinde olan hastalar.
- **Kritik hastalık;** Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar.

Ciddi ve kritik hastalık durumlarında hastanın klinik genel durumu da göz önüne alınarak yoğun bakım yatış kararı klinisyen tarafından verilir. NIH'in son kılavuzuna göre, hastane yatışı gerektiren hastalar 4 gruba ayrılır ve her bir grup için önerilen tedavi protokolleri farklılık göstermektedir;

**1) Hastane yatışı gerektiren ancak oksijen desteği almayan hastalar;** deksametazon veya başka bir sistemik kortikosteroid ajan önerilmemektedir. Ciddi enfeksiyon gelişme riski açısından yüksek risk grubunda bulunan hastalara remdesivir tedavisi önerilmektedir.

**2) Hastane yatışı ve oksijen tedavisi gerektiren hastalar;** Minimal düzeyde oksijen gereksinim olan hastalar için remdesivir ve deksametazon kombinasyonu önerilmektedir. Remdesivirin temin edilemediği durumlarda sadece deksametazon tedavisi önerilmektedir. Eğer deksametazon tedavisi başlanmış bir hastada, oksijen ihtiyacında hızlı bir artış ve sistemik inflamasyon lehine bulgular varsa, bu hastaların tedavisine peroral (PO) baricitinib veya intravenöz (IV) tosilizumab eklenmesi önerilmektedir.

**3) Hastane yatışı ile birlikte HFNC (High Flow Nasal Cannula) veya Non-İnvaziv Ventilasyon (NIV) tedavisi gerektiren hastalar;** eğer hala başlanmadıysa hemen deksametazon ile po baricitinib veya deksametazon ile iv tosilizumab kombinasyonlarından birinin başlanması önerilmektedir. Tocilizumab veya baricitinib temin edilemeyen durumlarda tek başına deksametazon başlanabilir. Ayrıca immün düşük hastalarda, klinisyenin inisiyatifine bırakılmak üzere remdesivirin de yukarıda bahsedilen kombinasyon tedavilerinin herhangi birine ek olarak başlanması önerilmektedir.

**4) Hastane yatışı ile birlikte Mekanik Ventilasyon (MV) veya Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon (ECMO) tedavisi gerektiren hastalar;** eğer hala başlanmadıysa, HFNC veya NIV gerektiren hasta grubuna benzer şekilde deksametazon ile birlikte po baricitinib veya iv tocilizumab tedavilerinden biri hemen başlanmalıdır.

COVID-19, solunum yetmezliği, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), septik şok, tromboembolik hastalıklar, kalp yetmezliği, santral sinir sistemi ile ilgili hastalıklar, hepatik ve renal yetmezlik gibi birçok klinik durumu içine alan kritik klinik duruma ilerleyebilir. Bu hastaların yoğun bakımda takip ve tedavisinde, altta yatan veya eşlik eden hastalıkların tedavisi ile birlikte yoğun bakım ilişkili komplikasyonların önlenmesi de klinisyenler için odak noktalardan olmalıdır.

### *Hemodinami*

COVID-19 hastalarındaki hemodinamik öneriler, sepsis ve septik şoktaki hasta yönetimi ile benzerlik göstermektedir. NIH tarafından yayınlanan son kılavuz, COVID-19 şok hastalarında sıvı yanıtılığının değerlendirilmesinde, cilt sıcaklığı, kapiller tekrar doluş zamanı ve/veya laktat düzeyi ile dinamik parametrelerin, statik parametrelere tercih edilmesini önermektedir. Bu önerinin dayandırıldığı non-COVID hastalar üzerinde yapılmış 13 randomize kontrollü çalışmanın yer aldığı bir meta analizde, sıvı yanıtılığının değerlendirilirken dinamik parametrelerin kullanıldığı hastalarda, mortalite, hastanede kalış süresi ve mekanik ventilatör gereksinimi sürelerinde anlamlı düşüş gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan statik parametreler Ortalama Arter Basıncı (OAB) ve Santral Venöz Basınç (SVB) olup, dinamik parametreleri örnek olarak da Stroke Volume Variation (SVV), Pulse Pressure Variation (PPV) ve pasif bacak kaldırma ile atım hacmi değişikliği ölçümleri verilebilir.

Şok durumundaki erişkin COVID-19 hastalarının akut sıvı resüsitasyonu için kılavuz, dengeli-tamponize kristaloid mayileri önermektedir. Hidroksietil nişasta (HES) ise intravasküler volüm tamamlamak için önerilmemektedir. Albüminin ise klinik gidişe herhangi bir pozitif katkısı gösterilemediğinden, ilk etapta şok hastalarında kullanımı önerilmemektedir.

Sıvı resüsitasyonuna rağmen hemodinamik stabilizasyonun sağlanamadığı durumlarda vazoaaktif ajan kullanımına geçilir. NIH'in önerdiği ilk seçenek vazopresör ajan norepinefrindir. Norepinefrin periferik vazokonstrüksiyon etkisi ile OAB'nı yükseltir ve bunu yaparken kalp hızı ve atım hacmi minimum düzeyde etkilenir. Sistolik disfonksiyonu bulunan hastalarda dopamin başlanması düşünülebilir. Dopamin hem atım hacmini hem de kalp hızını artırıcı etkisi ile kardiyak output (CO)'u artırır ancak aritmojenik etkisi kullanımını kısıtlamaktadır. Vazopresör ajanlarının dozunun OAB 60-65 mm-Hg olacak şekilde titre edilmesi optimum tedavi için önerilmektedir. Norepinefrin tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci bir vazopresör ajan başlamak gerekir. NIH'in bu durumda önerisi norepinefrine vazopressin veya epinefrin eklenmesidir. Dopaminin renal koruma amacı ile düşük doz başlanması da bu hastalarda önerilmemektedir. Kurul, sıvı

resüsitasyonu ile ilk ve ikinci basamak önerilen vazopresör ajanlara da cevapsızlık veya kardiyak disfonksiyon durumlarında dobutamin önermektedir.

COVID-19 tedavisi için kortikosteroid almış ve refrakter septik şok tablosu devam eden hastalarda, düşük doz steroid tedavisinin devamı önerilmektedir.

### ***Oksijenasyon ve Ventilasyon***

COVID-19 hastalarında, enfeksiyonun ciddi hastalığa ilerleme süresi, ilk semptomların başlaması üzerinden yaklaşık bir haftadır. Bu durumda en sık semptom, genellikle hipokseminin eşlik ettiği dispnedir. Bu hastalarda oksijen tedavisi gerekir ve solunum durumu yakın takip edilmelidir. Bazı hastalar Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)' a ilerleyebilir.

Oksijen tedavisinde temel hedef, oksijen satürasyonunu %92-%96 aralığında tutmaktır. NHI tarafından %96'nın üzerindeki satürasyon değerleri önerilmemektedir [123]. Bu yaklaşım, non-COVID hastalarda yapılmış 25 klinik çalışmanın dahil edildiği bir meta-analize dayandırılmaktadır. Bu meta-analiz sonucuna göre, satürasyonun %96 üzerinde olduğu liberal oksijen tedavisinde hastaların hastane yatışı sırasındaki mortalite oranları, konservatif oksijen tedavisi alanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur [123].

Akut hipoksemik solunum yetmezliği gelişen hastalarda konvansiyonel oksijen tedavisi, artmış oksijen ihtiyacını yeterince karşılayamayabilir. Bu durumda oksijen desteği HFNC (High Flow Nasal Canula), NIV (Non-invasive Ventilation), MV (Mechanical Ventilation) veya ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) gibi yöntemlerle sağlanabilir. NIV yöntemi uygulanacaksa, CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) veya BiPAP (Bi-level Positive Airway Pressure) modları kullanılabilir.

Konvansiyonel oksijen tedavisine rağmen hipoksemik solunum yetmezliğinde olan hastalar için kılavuz tedaviye ilk olarak HFNC ile devam edilmesini önermektedir. HFNC bulunmayan durumlarda ise hasta yakın monitörize edilerek NIV seçeneklerinden biri denenmelidir [123].

HFNC tedavisi alan, inatçı hipoksemisi olan ancak entübasyon endikasyonu bulunmayan hastalar için kılavuzda uyanık pron pozisyon denenmesi önerilmektedir. Ancak eğer entübasyon ve/veya mekanik ventilasyon endikasyonu varsa, pron pozisyonun entübasyonu geciktirmek veya entübasyondan kaçınmak amacıyla denenmesi önerilmemektedir [123].

Pron pozisyon, kendi başına pozisyon değiştirebilen ve bu pozisyonu iyi tolere edebilen hastalarda mutlaka düşünülmalıdır. Gebelerde sol lateral dekübit pozisyon veya gebelik haftasına göre tam pron pozisyon seçenekleri değerlendirilmelidir. Spinal instabilitesi olan, pelvik veya fasyal kırıkları olan, stabil olmayan göğüs duvarı durumları olan hastalarda uyanık pron pozisyon uygun olmayabilir. Deliryum, konfüzyon veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda da pron pozisyon dikkatli uygulanmalıdır.

Entübasyon gereken durumlarda kılavuz, sağlık çalışanlarının maruziyetinin minimum olması adına entübasyonun deneyimli bir uygulayıcı tarafından yapılmasını önermektedir.

Mekanik ventilasyon uygulanacak hastalar için NIH kılavuzunun önerdiği temel yaklaşımlar aşağıda sıralanmıştır;

- Düşük tidal volüm ( hesaplanan ideal vücut ağırlığı için 4-8 ml/kg)
- Plato basıncı < 30 mm-Hg
- Konservatif sıvı tedavisi yaklaşımı
- Yüksek PEEP (Positive End Expiratory Pressure)

Optimum ventilasyon tedavisine rağmen hipokseminin olduğu vakalarda günde 12-16 saat pron pozisyon önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda rutin inhale nitrik oksit tedavisi kılavuz tarafından önerilmemektedir. Yüksek PEEP bu hastalarda alveolar kollapsı önler, oksijenizasyonu iyileştirir ve ventilasyon ilişkili akciğer hasarının sebebi olan atelektotravmayı azaltır. PEEP için belirlenmiş optimum bir aralık olmamaklar birlikte, genel kanı 10 cm-H<sub>2</sub>O üzeri değerlerde tutulması gerektiği şeklindedir [123]. Akciğer dinamiklerinin değişmediği hastalarda yüksek PEEP ile mekanik ventilasyonun hemodinami ve kardiyovasküler

fonksiyonları bozarak bu hastalarda zararlı olabileceğine ilişkin yayınlar da mevcuttur. Bu yüzden bu hastalarda oksijenizasyon yakın monitörize edilerek PEEP titrasyonu yapılmalı ve optimum değer her hasta için ayrıca değerlendirilmelidir [123].

Akciğer koruyucu ventilasyonun sağlanabilmesi amacıyla NMBA (Neuromuscular Blocking Agents)'ların aralıklı bolusu veya infüzyonu önerilmektedir. Ancak ısrarcı yüksek plato basınçları, hasta ventilatör uyumsuzluğu, devam eden derin sedasyon veya pron pozisyon durumlarında bolus dozlardan çok devamlı infüzyon 48 saate kadar önerilmektedir [123].

Optimum ventilasyon stratejilerine rağmen hipokseminin devam etmesi durumunda, recruitment manevraları ve inhale pulmoner vazodilatör tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi kılavuz tarafından önerilmektedir [123].

#### **2.2.6. Aşı**

11 Ocak 2020'de SARS-CoV-2'nin genetik dizisi çıkarılmıştır. Birçok firma ve klinik; bu tarihten itibaren aşı çalışmalarına başlamıştır. Birkaçı faz 2 ve faz 3 klinik çalışma için ve 8 tanesi de acil kullanım için onay almıştır.

#### **2.2.7. Korunma**

WHO, hastalıktan korunmak için temel olarak şu önerilerde bulunmaktadır[124];

- Kalabalık ortamlardan uzak durmak veya en yakın kişi ile minimum 1 metre mesafede durmak
- Mesafenin korunamadığı veya kötü havalandırılan ortamlarda uygun yüz maskesi kullanmak
- Elleri su ve sabunla veya alkol bazlı bir dezenfektan ile düzenli olarak temizlemek
- Herhangi bir semptom fark edildiğinde self-izolasyon uygulamak

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 23.02.2021 tarihli GO 21/191 no'lu yazı ile onay alınmıştır. Koenzim Q10 seviyelerinin bakılması için gerekli kit ve kolonların masrafı, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19423 proje numaralı destek ödeneği ile karşılanmıştır.

Çalışmaya katılacak hastaların dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak
- 48 saatten uzun süre yoğun bakım yatışı
- Gebe olmamak
- Onam vererek çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi.

1 Ocak 2021 ve 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen 664 hasta, çalışmanın dahil edilme kriterlerine göre değerlendirildi ve sonuçta 158 hasta çalışmaya dahil edildi.

Yoğun Bakım Ünitesine COVID-19 pozitif ve şüpheli olgular kabul edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Üst üste alınan dört PCR sonucu negatif çıkan ve klinik semptomları başka bir patoloji ile açıklanabilen hastalar COVID negatif kontrol grubunu oluşturdu. PCR sonucu pozitif gelen hastalar ise COVID pozitif grubu oluşturdu.

Hastaların yoğun bakım ünitesindeki yatışları boyunca tablo 3.1'de gösterilen klinik prognostik verileri takip edildi.

**Tablo 3.1.** Hastalar için çalışma boyunca kaydedilen klinik veriler.

<b>Yatış Öncesi Parametreler</b>	<b>YBÜ'ne İlk Yatış Sırasındaki Parametreler</b>	<b>YBÜ Takibi Süresince Gelişen Yeni Klinik Durum İçin Bakılan Parametreler</b>
Yaş	İlk Semptom Başlangıcından Beri Geçen Süre	Hastane Yatış Süresi
Cinsiyet	Malnütrisyon	Yeni gelişen MV ihtiyacı
BMI	En güncel EF	Yeni gelişen VP ihtiyacı
APACHE-II	Oksijen ihtiyacı varlığı	Yeni gelişen embolik olay
SOFA	Hipotansiyon varlığı	SRRT ihtiyacı
İlk semptomun Niteliği	VP ihtiyacı varlığı	Mortalite
Gıda ve Vitamin Takviyesi	Yatış endikasyonu	Mortalitenin zamanı
Düzenli kullanılan ilaçlar		MV ihtiyacı süresi
Beslenme şekli		VP ihtiyacı süresi
Komorbiditeler		SRRT ihtiyacı süresi

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, MV: Mekanik Ventilasyon, VP: Vazopressör, SRRT: Sürekli Renal Replasman Tedavisi BMI: Body Mass Index, YBÜ:Yoğun Bakım Ünitesi

Ayrıca ilk yatış sırasında hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı. Yoğun bakım yatışı sırasında hastadan gönderilen rutin tetkikler, referans aralıkları ve çalışma yöntemleri tablo 3.2'de gösterilmiştir. Yatan hastalardan, yatış sırasındaki rutin tetkiklerinin yanısıra, koenzim Q10 serum seviyeleri de, HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile çalışılmıştır. Bir haftadan uzun yatış gerektiren hastalarda, yoğun bakım ünitesindeki her hafta için koenzim Q10 serum seviyeleri tekrar çalışılmıştır. Koenzim Q10 için referans aralığı 0.8-1.4 mg/l olarak kabul edilmiştir.



**Tablo 3.2.** Rutin tetkiklerin referans aralıkları ve çalışma yöntemleri.

<b>Çalışılan Tetkik</b>	<b>Referans Aralığı</b>	<b>Laboratuvar Yöntemi</b>
<b>Total Kolesterol</b>	< 200 mg/dl	Lieberman- Buchard
<b>Trigliserid</b>	< 150 mg/dl	Spektrofotometre
<b>Troponin I</b>	8.4-18.3 ng/l	ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay)
<b>Laktat</b>	0.9-1.7 mmol/l	Potansiyometre, direkt ISE (Ion Selective Electrode)
<b>D-Dimer</b>	0-0.55 mg/l	İmmunotürbidimetrik
<b>PaO<sub>2</sub></b>	>80 mm Hg	Potansiyometre, direkt ISE

Kaydedilen verilerden hastanede yatış süresi; yoğun bakım öncesi, yoğun bakımda kalış süresi ve yoğun bakım sonrası hastane yatışı olmak üzere, ilk semptomun niteliği; respiratuvar, gastrointestinal ve diğer olmak üzere, yatış öncesi düzenli kullanılan ilaçlar; statinler ve diğer olmak üzere, kabul öncesi beslenme şekli; oral, PEG veya parenteral olmak üzere ayrıntılandırılmıştır. Eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, kardiyak hastalıklar, KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) veya diğer respiratuar hastalıklar, renal hastalıklar, hepatik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, malignite ve diğer olmak üzere sınıflandırılmıştır. Hastanın yatış sırasında oksijen ihtiyacı olup olmadığı, eğer varsa bu ihtiyacın karşılanma şekli; nazal kanül/maske, NIMV (Non-invaziv Mekanik Ventilasyon) veya entübasyon şeklinde gruplandırılmıştır. Hastaların yatış boyunca diyaliz veya SRRT (Sürekli Renal Replasman Tedavisi) ihtiyacı olup olmadığı, yeni gelişen embolik olay varlığı (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi) ve mortaliteleri de kaydedilmiştir. Eğer hasta takip sırasında öldü ise; mortalitenin zamanı (yatışı takiben ilk 28 gün veya 28-90. günler arası) ve nerede olduğu da (yoğun bakım, servis veya taburculuk sonrası) belirtilmiştir.

Yatış sırasında öksürük, solunum sıkıntısı, SpO<sub>2</sub> düşüklüğü olan hastalar için yatış semptomları respiratuvar semptomlar grubu altında toplanmıştır. İshal, oral alım bozukluğu, bulantı, kusma gibi semptomlar ise gastrointestinal semptomlar

kategorisinde değerlendirilmiştir. Diğer semptomlar arasında senkop, genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı, melena ve nöbet bulunmaktadır.

Vücut Kitle İndeksi 18.5'tan küçük veya son 4 haftadır oral alımı bozuk olan hastalar malnütrisyon açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Eğer hastalar yatış sırasında VP destek veya MV desteği almıyorsa, yatış sırasında yeni gelişen VP ve MV desteği ihtiyacı olup olmadığı, eğer olduysa bu ihtiyacın gün cinsinden süresi de kaydedilmiştir.

*Ünitemizde VP destek endikasyonu;* yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB'nın 60 mm-Hg'nin altında seyretmesi durumudur. VP destek tedavisi için uygulanan 1.seçenek vazopressör ajan noradrenalindir. Noradrenalinin başlangıç dozu 0.1 mcg/kg/dk'dır ve hastanın cevabına göre OAB 65 mm-Hg'nin üzerinde olacak şekilde titre edilir. 2.seçenek ajan ise eğer hastada kalp yetmezliği, kardiyojenik şok tablosu varsa dopamin/dobutamin veya adrenalindir. Dopamin infüzyonu 1-5 mcg/kg/dk dozundan başlanır ve yine OAB'na göre titre edilerek 10 mcg/kg/dk'ya kadar çıkılabilir. Dobutamin'in ise başlangıç dozu 2-20 mcg/kg/dk olup maksimum 40 mcg/kg/dk'ya çıkılabilir. Adrenalin'in doz aralığı 0.05-0.1 mcg/kg/dk'dır. Ünitemizde VP başlama endikasyonu olan hastalara santral kateterizasyonun ardından uygun VP ajan seçilerek yukarıda bahsedilen dozlardan desteğe başlanmaktadır.

## **Yoğun Bakım Ünitemizde Uygulanan Rutin COVID-19 Hasta Bakımı Prensipleri;**

### ***1-Hastaların İzolasyonu ve Hijyen Kuralları***

COVID Yoğun Bakım Ünitesi olduğumuz için ünitemizdeki her hasta negatif basınçlı izole odalarda takip edilmekteydi. Girişimsel herhangi bir işlem yapılacağı zaman, işlemin tipine göre tecrübeli öğretim görevlisi, araştırma görevlisi ve girişimi yapacak kişiyi asiste etmek için bir hemşire ile odalara giriliyordu. El temizliğinin ardından boks gömleği, eldiven, N95 maske, yüz koruyucu gözlük veya siperlik hasta odalarının dışında giyilmekteydi. İşlem için gereken ekipmanlarla birlikte girişimi yapacak olan kişiler odaya giriyordu. Kapının dışındaki temiz alanda, her

hasta odası için, içeride işlem için gerekebilecek malzemelerin bulunduğu bir dolap bulunmaktaydı. Bir kişi de, girişimin yapıldığı sırada ihtiyaç olabilecek malzemeleri temin etmek üzere kapının önünde bekliyordu. Ünitenin yatak sayısı, çalışmamızı yürüttüğümüz süre boyunca 16-24 arasında değişkenlik gösterdi. Ünitemiz; her 3 hastadan 1 hemşire ve her 4-5 hastadan da 1 doktor sorumlu olacak şekilde bir planlamaya sahipti.

### ***2-Tromboprofilaksi***

Hastalara, eğer kontrendikasyon yoksa, vücut ağırlığı ve Glomeruler Filtrasyon Hızı'na göre ayarlanarak enoksaparin, 1x 6000 IU (international unit) sc (subkutan) verilerek tromboprofilaksi uygulandı.

### ***3-Medikal Tedavi***

Yayınlanan uluslararası kabul görmüş kılavuzlar rehber alınarak, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde bizim COVID hastaları için uyguladığımız rutin tedavi protokolünde bulunan ilaçlar; Proton Pompa İnhibitörü (PPI) ve 1x6 mg iv deksametazon bulunmaktadır. Deksametazon tedavisinin 10 güne tamamlanmasının ardından, hala yanıt alınmayan hastalara antisitokin tedavi (tosilizumab veya anakinra) Enfeksiyon Hastalıkları ve Romatoloji Anabilim Dalı ile görüşülüp ortak karar ile başlanabilmekteydi. Bu tedavilerden tocilizumab; IL-6 monoklonal antikoru, anakinra ise IL-1 reseptör antagonisti olarak görev yapmaktadır. Plazma tedavisi için kan grubu ve Rh uyumu olmalıdır ve her gün 1 adet olmak üzere toplam 3 plazma verilir ve bu tedavi sadece ilk 48 saat içinde başlanabilmekteydi. Entübe hastalara rutin olarak ipratropium bromür 6x2, salbutamol 6x2 ve NAC (N-asetil Sistein) 2x1 inhaler verilmekteydi.

### ***4-Oksijen Destek Tedavileri***

Solunum sıkıntısı olan ancak entübasyon endikasyonu olmayan hastalarda oksijen desteği; nazal kanül, basit veya rezervuarlı yüz maskesi, HFNC (High Flow Nasal Cannula) ve NIMV (Non-invasive Mechanical Ventilation) yöntemleri ile sağlanabilir. Nazal kanül oksijen desteği verilecek hastalar için genelde ilk kullanılan yöntemdir. Düşük akımlı oksijen tedavisi sağlar ve ortalama %24-%40 arası FiO<sub>2</sub> sağlayabilir. 4 lt/dk'dan yüksek akımlarda nazal kuruluk oluşturur ancak hastalar

tarafından iyi tolere edilebilmesi ve kolay uygulanabilir olması gibi avantajları vardır. Oksijen desteği verilecek hastalara 2 lt/dk akıştan başlanır ve ihtiyaca göre titre edilir. Oksijen ihtiyacı artmış hastalarda 6-8 lt/dk hızına kadar çıkıldığında, özellikle dakika ventilasyonu yüksek hastalarda yeterli  $FiO_2$ 'yi sağlayamadığı zaman basit veya rezervuarlı yüz maskelerine geçilebilir. Eğer basit yüz maskesi kullanılacaksa minimum akım 5 lt/dk olmalıdır. Bunun altındaki değerlerde geri soluma riski oluşur. Basit yüz maskesiyle 5-10 lt/dk akış hızında %40-60  $FiO_2$  sağlanabilir. Oksijen ihtiyacı bu yöntemle de sağlanamayan hastalarda, geri solumasız rezervuarlı yüz maskelerine geçilir. Geri solumasız maskelerde maske ile rezervuar arasında tek yönlü bir valf olduğundan ekshale edilen gaz tekrar rezervuara dönmez böylece hasta tarafından tekrar solunmaz. Kaçaksız doğru şekilde uygulanan rezervuarlı maskelerde  $FiO_2$  %90-100'e kadar çıkarılabilir. HFNC ünitemizde uygulanan bir metoddur ve hiperkapnik olmayan hipoksemik hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Basit oksijen verme yöntemleri yeterli olmadığı durumlarda, NIMV'a geçişi önlemek için uygun hastalara uygulanmaktadır. Oksijen ihtiyacı veya hipoksemi yanında karbondioksit birikimi de olan ve yeterli solunum eforu gösteremeyen hastalarda direkt NIMV'a geçilebilir. En sık kullanılan CPAP modunda hastanın kan gazları takip edilerek parsiyel karbondioksit ve oksijen basınçları ve solunum dinamikleri baz alınarak PEEP, akış  $FiO_2$ , Psupport ayarları yapılır. Psupport 5-15 cm-H<sub>2</sub>O, PEEP 5-15 cm-H<sub>2</sub>O aralığında,  $SpO_2 > %90$  olacak şekilde hastalar takip edilir. NIMV'a uyumsuz olan veya uyumlu olup fayda görmeyen, uzun süre veya devamlı NIMV gereken durumlarda hasta entübasyon açısından değerlendirilir.

Kliniğimizde solunum sıkıntısı olan hastalarda baz aldığımız entübasyon kriterleri ise şu şekildedir;

- GKS (Glasgow Koma Skalası) < 8
- Yeterli oksijenizasyona rağmen  $SpO_2 < %85-90$ ,  $PaO_2 < 60$  mmHg, P/F ( $PaO_2/FiO_2$ ) < 200
- Solunum sayısı > 35 nefes/dk
- Yardımcı solunum kaslarının artmış kullanımı
- $PaCO_2 > 60$  mmHg ve pH < 7.25

Entübe hastalarda ventilatör ayarları ve hasta takibi; COVID olmayan ARDS hastalarıyla aynıdır. Bu hastalarda tidal volüm 6 ml/kg, solunum sayısı 25 /dk, PEEP (Positive End Expiratory Pressure) başlangıçta 10 cm-H<sub>2</sub>O ve FiO<sub>2</sub> %100 olarak ayarlanmaktaydı. Hastalarda satürasyon takibi yapıldı ve düzelme sağlanırsa ilk olarak FiO<sub>2</sub> düşüldü. Eğer satürasyon değerlerinde iyileşme olmazsa aralıklı kontrollerle PEEP değeri 2 birim artırılarak maksimum 20 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar titre edildi. Driving basınç 15 cmH<sub>2</sub>O altında tutulmaya çalışıldı. Entübe hastalarda PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O ve FiO<sub>2</sub> %40 ye kadar düşüldüyse; SpO<sub>2</sub>>%88 ve PaO<sub>2</sub>>60 mmHg olan bu hastalar günlük olarak ekstübasyon açısından değerlendirildi. Ayrıca entübe hastalarda en az günde 4-6 saat ve entübe olmayan hastalarda günlük en az 12-16 saat olmak üzere tolere edebildikleri maksimum süre boyunca hastalar pron pozisyona alındı.

### ***5-Beslenme***

Kliniğimizde uyguladığımız beslenme protokolüne göre, hastalara 25-50 kcal/kg/gün olacak şekilde beslenmesi düzenlenmekteydi. Protein ihtiyacı günde 1.2-2 g/kg aralığında olacak şekilde verilmekteydi. Eğer hastanın VP destek ihtiyacı varsa, VP tedavide genellikle ilk seçenek olan noradrenalin'in dozu 0.1 mcg/kg/dk'dan daha düşükse hastalar enteral olarak beslenebiliyordu. 0.1-0.5 mcg/kg/dk aralığında trofik beslenme uygulanmaktaydı. 0.5 mcg/kg/dk'dan daha yüksek dozlarda ise hastaların beslenmesi durduruluyordu. VP tedavi açısından beslenmesinde sakınca olmayan ancak entübe olan hastalar nazogastrik veya orogastrik sondalar ile besleniyorlardı. Genellikle başlangıç dozu infüzyon yapılacaksa 10-20 cc/saat hızından başlanmakta ve tedricen artırılmaktaydı. Tam beslenme dozuna ulaşan hastalar için genellikle günde 6-8 defa bolus dozlarda nütrisyon sıvısı verilmekteydi ve bir seferde verilen maksimum volüm 200-300 cc aralığındaydı.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortanca (min-max) veya ortalama±standart sapma (SS) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve

analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise bağımsız gruplar yerine göre Mann-Whitney U, Kruskal Wallis veya Student t-testi ile analiz edildi. Non-parametrik sürekli değişkenler arasındaki kolerasyon analizi Spearman testi ile yapıldı. Sağkalım tahminleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalım üzerindeki bağımsız etkileri belirlemek için log-rank testi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

### 3.2. Güç Analizi

Çalışmanın güç analizi için; merkezimizin yoğun bakım ünitesine COVID-19 nedeniyle yatış sayıları ve 2018 yılında Du J. ve ark. tarafından yapılan ve multi-sistem atrofisi (MSA) olan hastalardaki plazma koenzim Q10 değerleri ile klinik gidiş arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma referans olarak alınmıştır. Örnek alınan bu çalışmada ortalama Koenzim Q değerleri; sağlıklı kontrol grubunda (1.587 mg/l), MSA grubuna göre (1.282 mg/l) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Orta ölçülü etki büyüklüğüne sahip iki bağımsız grup karşılaştırmalarında tip 1 hata oranı %5 ve çalışma gücü %80 olarak alınarak çalışma için gereken minimum hasta sayısı her iki grup için toplam 128 olarak tahmin edilmiştir. Üniteye yapılan hasta yatış sayıları göz önüne alınarak, çalışmaya dahil olacak hastaların 1 yıl boyunca (1 Ocak 2021- 1 Ocak 2022) kabul edilen hasta sayısı ile sınırlandırılması planlandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların [74 (% 46.8) kadın ve 84 (% 53.2) erkek] ortalama yaşı  $77.2 \pm 12.5$  yıl idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları benzerdi (69 ve 65 yıl,  $p=0.2$ ). Hastaların ortanca vücut kütle indeksi (VKİ) 24.9 (19.6-48.1)  $\text{kg/m}^2$  olup, kadınlar erkeklere göre daha yüksek VKİ değerine sahipti ( $p=0.001$ ). Toplam 142 (% 89.9) hasta komorbid hastalığa sahipti. En sık rastlanan komorbiditeler sırası ile hipertansiyon (% 50), kardiyak hastalık (% 47), diyabet (% 33), KOAH/respiratuvar hastalık (% 25), malignite (% 25), nörolojik hastalık (% 21.5), böbrek hastalığı (% 19) ve karaciğer hastalığı (% 4) idi. Komorbid hastalığa sahip olma oranı cinsiyetler arasında değişkenlik göstermiyordu ( $p=0.79$ ).

Yatış öncesinde 31 (%19.6) hastanın statin, 118 (%74.7) hastanın ise statin dışı diğer ilaç kullanım öyküsü vardı. On altı (%10.1) hasta ise gıda veya vitamin takviyesi ürünleri kullanıyordu. COVID negatif grupta gıda ve vitamin takviyesi kullanım oranı (%16), COVID pozitif gruba göre (%6) anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.044$ ). Kabul sırasında toplam 135 (%85.4) hasta peroral, 22 (%14) hasta enteral, 1 (%0.6) hasta ise parenteral yolla besleniyordu. Hastalar arasında malnütrisyon oranı %13.9 (22 hasta) idi (Tablo 4.1). Kadın ve erkekler benzer oranlarda malnütrisyonu sahipken (%9.5 ve %17.9,  $p=0.13$ ), gastrointestinal semptomlarla başvuran hastalarda diğerlerine göre malnütrisyon görülme oranı anlamlı olarak daha fazla idi (% 31.8 ve % 8.1,  $p=0.005$ ).

**Tablo 4.1.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler, n (%)	Sıklık; n=158
Cinsiyet	
Kadın	74 (46.8)
Erkek	84 (53.2)
Yaş, ortalama±SS, yıl	77.2±12.5
VKİ, ortanca (min-maks), kg/m <sup>2</sup>	24.9 (19.6-48.1)
Komorbidite	142 (89.9)
Hipertansiyon	79 (50)
Kardiyak hastalık	74 (46.8)
Diyabet	52 (32.9)
Respiratuvar hastalık	40 (25.3)
Malignite	40 (25.3)
Nörolojik hastalık	34 (21.5)
Böbrek hastalığı	30 (19)
Karaciğer hastalığı	7 (4.4)
Diğer	61 (38.6)
COVID-19 PCR	
Negatif	62 (39.2)
Pozitif	96 (60.8)
İlk semptom	
Respiratuvar	107 (67.7)
Gastrointestinal	18 (11.4)
Diğer	51 (32.3)
Semptom başlangıcından yatışa kadar geçen süre, ortalama±SS, gün	2.6±2
Yatış öncesi ilaç kullanımı	
Statin	31 (19.6)
Diğer	118 (74.7)
Gıda/vitamin takviyesi kullanımı	16 (10.1)
Kabül öncesi beslenme şekli	
Oral	135 (85.4)
Enteral	22 (14)
Parenteral	1 (0.6)
Malnütrisyon	22 (13.9)
Ejeksiyon fraksiyonu	
> %50	73 (46.2)
%40-50	6 (3.8)
< %40	5 (3.2)

PEG: perkütan endoskopik gastrostomi, SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.

Hastaların hastanede toplam yatış süresi 26.5 (10-110) gün idi. Bununla birlikte toplam sürenin 0 (0-70) gününü YBÜ öncesi, 16.5 (10-98) gününü YBÜ, 0 (0-13) gününü ise YBÜ sonrası yatış oluşturdu. Hastanede toplam yatış süresi ile cinsiyet (p=0.22), yaş (p=0.34), VKİ (p=0.29), komorbidite varlığı (p=0.11), ilaç kullanım öyküsü (p=0.6), COVID PCR sonuçları (p=0.5), semptom başlangıcından yatışa kadar geçen süre (p=0.56), ejeksiyon fraksiyonu (p=0.88) ve malnütrisyon



( $p=0.41$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Toplam yatış süresinden farklı olarak, YBÜ yatış süresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.19$ ,  $p=0.013$ ). Ayrıca, komorbid hastalığa sahip olan hastaların YBÜ yatış süresi [7.5 (1-102) gün] komorbiditesi olmayanlara göre [3.5 (1-63) gün] anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.04$ ).

YBÜ yatışının 24. saatinde APACHE-II skoru  $19.2\pm 6.3$ , SOFA skoru ise  $5.8\pm 2.9$  olarak hesaplandı. Komorbid hastalık varlığı APACHE-II ( $15.4\pm 7.6$  ve  $9.9\pm 3.9$ ,  $p=0.04$ ) ve SOFA ( $3.7\pm 3$  ve  $1.8\pm 1.3$ ,  $p=0.04$ ) skorlarında artış ile ilişkili bulundu. Hastaların APACHE-II skorları yaş ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ ) ve YBÜ yatış süresi ( $r=0.2$ ,  $p=0.01$ ) ile anlamlı olarak pozitif yönde korele idi. Benzer şekilde SOFA skoru ile de yaş ( $r=0.24$ ,  $p=0.02$ ) ve YBÜ yatış süresi ( $r=0.27$ ,  $p<0.001$ ) arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. COVID pozitif grupta, eşlik eden respiratuar hastalık bulunma oranı (% 35.5), COVID negatif gruba kıyasla (%64.5) anlamlı düşük bulundu ( $p=0.018$ ).

Kabulde 11 (%7) hasta oda havasında iken, 116 (%73.4) hasta nazal kanül/maske, 4 (%2.5) hasta non-invaziv mekanik ventilasyon, 27 (%17.1) hasta ise invaziv mekanik ventilasyon ile izleniyordu. On dokuz (%12) hasta yoğun bakım ünitesine kabul esnasında hipotansifti. Hastaların kabul sırasında bakılan ortalama total kolesterol düzeyi  $141.8\pm 48.9$  mg/dL, trigliserid düzeyi  $164.8\pm 95$  mg/dL, PaO<sub>2</sub> düzeyi  $64.3\pm 17$  mmHg, P/F oranı ise  $162\pm 62.7$  mmHg olarak ölçüldü. Ortanca D-dimer düzeyi 2.29 (0.6-596) ng/mL, laktat düzeyi 1.4 (0.5-16) mmol/L, koenzim Q10 düzeyi ise 1.13 (0.6-8.5) mg/L idi. Toplam 27 (%17.1) hasta düşük koenzim Q10 düzeyine sahipken, 77 (%48.7) hasta normal, 54 (%34.2) hasta ise yüksek koenzim Q10 düzeylerine sahipti (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Yatış bilgileri ve kabul sırasında klinik ve laboratuvar bulgular.

Özellikler, n (%)	Sıklık, n=158
Toplam yatış süresi, ortanca (min-maks), gün	26.5 (10-110)
YBÜ öncesi yatış, ortanca (min-maks), gün	0 (0-70)
YBÜ yatışı, ortanca (min-maks), gün	16.5 (10-98)
YBÜ sonrası yatış, ortanca (min-maks), gün	0 (0-13)
APACHE II skoru, ortalama±SS	19.2±6.3
SOFA skoru, ortalama±SS	5.8±2.9
Kabulde oksijenizasyon	
Oda havası	11 (7)
Nazal kanül/maske	116 (73.4)
NİMV	4 (2.5)
İMV	27 (17.1)
Kabulde hipotansiyon varlığı	19 (12)
Total kolesterol, ortalama±SS, mg/dL	141.8±48.9
Trigliserid, ortalama±SS, mg/dL	164.8±95
Troponin, ortanca (min-maks), ng/mL	42.2 (11.3-6597)
D-dimer, ortanca (min-maks), ng/mL	2.29 (0.6-596)
Laktat, ortanca (min-maks), mmol/L	1.4 (0.5-16)
PaO <sub>2</sub> , ortalama±SS, mmHg	64.3±17
P/F oranı, ortalama±SS, mmHg	162±62.7
Koenzim Q10, ortanca (min-maks), mg/L	1.13 (0.6-8.5)
Koenzim Q10, mg/L	
Düşük (<0.8)	27 (17.1)
Normal (0.8-1.4)	77 (48.7)
Yüksek (>1.4)	54 (34.2)

İMV: invaziv mekanik ventilasyon, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, PaO<sub>2</sub>: parsiyel oksijen basıncı, P/F: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, SS: standart sapma, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tüm hasta grubu, COVID negatif ve pozitif grupların, koenzim Q10 düzeylerine göre gruplandırılması ve bu gruplardaki hasta sayıları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Grupların koenzim Q10 seviyelerine göre dağılımı.

Koenzim Q düzey grubu, n (%)	Tüm hastalar, n=158	COVID-19 (+) Grup, n=96	COVID-19 (-) Grup, n=62
Düşük (<0.8)	27 (17)	14 (15)	13 (21)
Normal (0.8-1.4)	77 (49)	42 (44)	35 (56)
Yüksek (>1.4)	54 (34)	40 (42)	14 (22)

Hastaların üniteye ilk yatışında elde edilen verilerin, negatif ve pozitif grup için karşılaştırılması ve p değerleri tablo 4.4'te gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 62 (%39) hastanın COVID-19 PCR sonucu negatif, 96 (%61) hastanın ise pozitif. İlk başvuru esnasında 107 (%68) hasta respiratuvar, 18 (%11.4) hasta gastrointestinal, 51 (%32.3) hasta ise diğer sistemlerle ilgili semptomlara sahipti. İlk başvuru semptomları ile cinsiyet (p=0.43), yaş (p=0.36), VKİ (p=0.21) ve COVID PCR pozitifliği (p=0.98) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. PCR negatif solunum yetmezliği ile yatan hastalar; kalp yetmezliğine bağlı yüklenme (13 hasta), KOAH alevlenme (14 hasta), non-COVID viral pnömoniler (7 hasta), aspirasyon pnömonisi (4 hasta), akciğer malignitesine bağlı solunum yetmezliği (4 hasta), bleomisin tedavisine bağlı solunum yetmezliği (2 hasta), pulmoner trombemboli (3 hasta), skleroderma akciğer tutulumu (1 hasta), opioid intoksikasyonu (1 hasta) ile genel durum bozukluğu, nöbet veya gastrointestinal semptomlarla yatan solunum yetmezliği olmayan hastalardan oluşuyordu. Non-COVID pnömoniler arasında influenza ve RSV pnömonileri bulunuyordu. Hastaların semptom başlangıcından yatışa kadar geçen ortalama süresi  $2.6 \pm 2$  gün olup, cinsiyet (p=0.75), başvuru semptomu (p=0.14) veya COVID PCR sonucuna (p=0.11) göre farklılık göstermiyordu. Toplam 84 hastaya ekokardiyografi uygulanmış, bunlardan 73 (%46.2) hastada EF >%50, 6 (%3.8) hastada %40-50, 5 (%3.2) hastada ise < %40 olarak saptanmıştır. Semptom başlangıcından yatışa kadar geçen süre ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı kolerasyon saptanmamıştır (r= -0.06, p=0.46).

**Tablo 4.4.** Klinik ve Demografik Parametreler

Özellikler	COVID (+) Grup Sıklık, n=96	COVID (-) Grup Sıklık, n=62	p değeri
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	43 (44.8)	31 (50)	0.522
Erkek	53 (55.2)	31 (50)	
Yaş, ortalama±SS, yıl	65.5±15	69.5±15	0.136
VKİ, ortalama±SS, kg/m <sup>2</sup>	28.3±7.4	26.7±5.8	0.128
İlk semptom, n(%)			
Respiratuvar	65 (67)	42 (67)	0.996
Gastrointestinal	11 (11.5)	7 (11.3)	0.974
Diğer	31 (32.3)	20 (32.3)	0.996
Yatış Öncesi İlaç veya Vitamin Takviyesi, n(%)			
Statin	16 (16.7)	15 (24.2)	0.245
Diğer	72 (75)	46 (74.2)	0.909
Gıda-Vitamin	6 (6.3)	10 (16.1)	<b>0.044</b>
Eşlik Eden Hastalık Varlığı, n(%)	85 (88.5)	57 (91.9)	0.490
Yatışta Malnütrisyon Varlığı, n(%)	13 (13.5)	9 (14.5)	0.863
Komorbidite, n(%)			
Hipertansiyon	48(50)	31(50)	1.00
Kardiyak hastalık	42(43.8)	32(51.6)	0.333
Diyabet	29(30.2)	23(37.1)	0.368
Respiratuvar hastalık	18(18.8)	22(35.5)	<b>0.018</b>
Malignite	24(25)	16(25.8)	0.909
Nörolojik hastalık	18(18.8)	16(25.8)	0.292
Böbrek hastalığı	18(18.8)	12(19.4)	0.925
Karaciğer hastalığı	4(4.2)	3(4.8)	0.841
Yatışta Beslenme Şekli, n(%)			0.739
Oral	135 (86.5)	52 (83.9)	
Ons	12 (12.5)	10 (16.1)	
Parenteral	1 (1)	0 (0)	
Yatışta Oksijenizasyon Şekli, n(%)	74 (77.1)	42 (67.7)	0.429
Nazal kanül/Maske	3 (3.1)	1 (1.6)	
NIMV	13(13.5)	14 (22.6)	
IMV	6 (6.3)	5 (8.1)	
Oda Havası			
Yatışta Hipotansiyon Varlığı, n(%)	11 (11.5)	8 (12.9)	0.785
Yatışta Vazopressör İhtiyacı, n(%)	7 (7.3)	8 (12.9)	0.240
Yatışta En Güncel EF, ortalama±SS, %	55.4±9.4	56.6±7.3	0.838
İlk Semptom Başlangıcından İtibaren Geçen Süre, ortalama±SS, Gün	7.2±8.8	4.6±11.4	0.136

Ons: Oral Nutrisyonel Süpleman

**Tablo 4.5.** Yatış Sırasında Bakılan Rutin Laboratuvar Değerleri

Özellikler, ortalama±SS	COVID (+) Grup	COVID (-) Grup	p değeri
Total Kolesterol, ortalama±SS, mg/dl	151±54.9	145.1±62.5	0.579
Trigliserid, ortalama±SS, mg/dl	149.1±75.4	157.6±155.1	0.703
Troponin I, ortalama±SS, ng/l	207.6±916.5	172.3±492.8	0.754
D-Dimer, ortalama±SS, mg/l	9.5±60.8	6.6±8.8	0.655
Laktat, ortalama±SS, mmol/l	2.5±6.8	1.3±0.7	0.088
PaO <sub>2</sub> , ortalama±SS, mmHg	74.8±37.4	81.9±36.7	0.254
P/F Oranı, ortalama±SS, mmHg	183.1±104.4	217.7±143.7	0.114

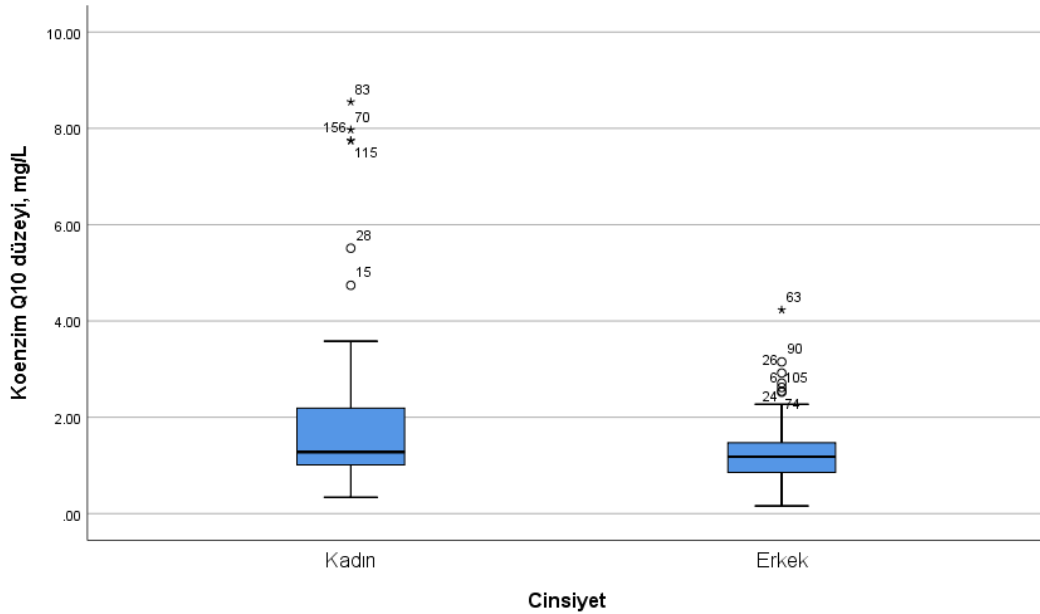
Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatış sırasında çalışılan rutin tetkikler pozitif ve negatif gruplar için değerlendirildiğinde, total kolesterol, D-dimer, Troponin I, kan gazından çalışılan PaO<sub>2</sub>, laktat ve hesaplanan P/F oranları arasında herhangi bir anlamlı farklılık gösterilememiştir.

**Tablo 4.6.** Hastaların Klinik İzlem Sırasındaki Bulguları ve Prognozları

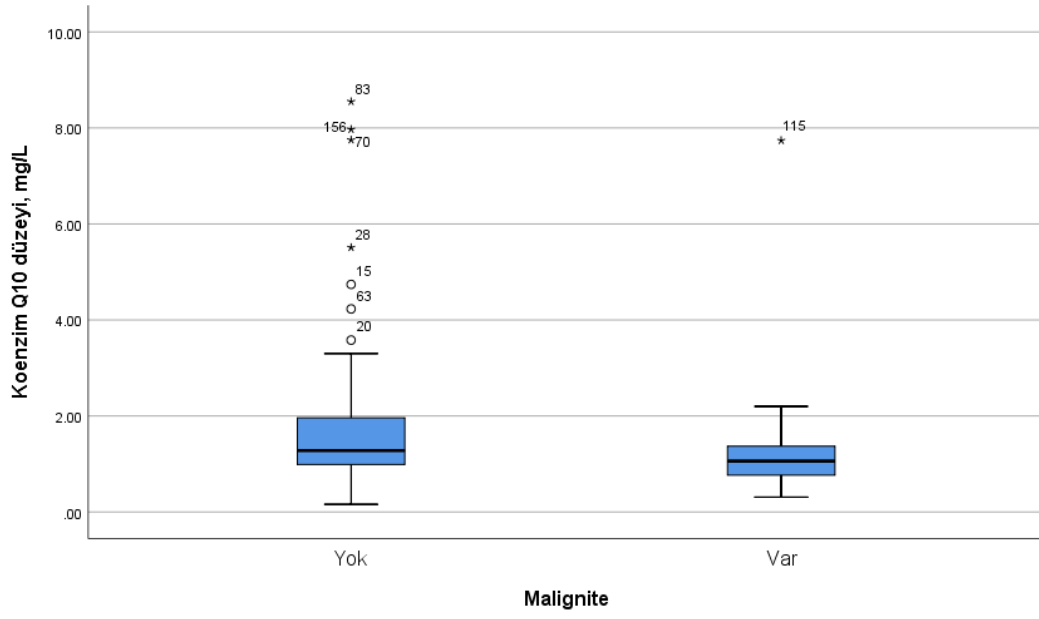
Özellikler, ortalama±SS	COVID + Grup	COVID - Grup	p değeri
Mortalite, n (%)	43 (44.8)	16 (25.8)	<b>0.016</b>
Yeni Gelişen Mekanik Ventilasyon İhtiyacı, n (%)	57 (59.4)	35 (56.5)	0.716
Yeni Gelişen Embolik Olay, n (%)	15 (15.6)	9 (14.5)	0.850
Yeni Gelişen RRT İhtiyacı, n (%)	14 (14.6)	7 (11.3)	0.552
APACHE-II, ortalama±SS, puan	15±7	14±7	0.553
SOFA, ortalama±SS, puan	3±3	3±3	0.230
Hastane Yatışı Süresi, ortalama±SS, Gün			
Toplam yatış	24.4±23.2	22.7±27.9	0.683
YB öncesi	3.9±10.2	4±13.8	0.977
YB yatışı	13.2±16.3	10.8±11.7	0.283
YB sonrası	7.4±14.5	8.3±16.9	0.711
MV Süresi, ortalama±SS, Gün	9.4±15	4.6±6.9	<b>0.008</b>
VP Süresi, ortalama±SS, Gün	3.4±7.2	1.7±4.1	0.059

COVID pozitif ve negatif grubu, klinik gidişteki temel sonlanım noktaları açısından karşılaştırdığımızda, pozitif grupta mortalitenin ve MV süresinin anlamlı yüksek olduğunu gördük. MV süresi anlamlı uzun olmasına rağmen, yatış sırasında yeni gelişen MV ihtiyacı arasında iki grup arasında herhangi bir farklılık gösterilemedi. APACHE-II, SOFA skorları ve hastane yatış süresi gibi mortalite ve morbiditenin güçlü göstergeleri olan değişkenler de her iki grup için benzerdi.

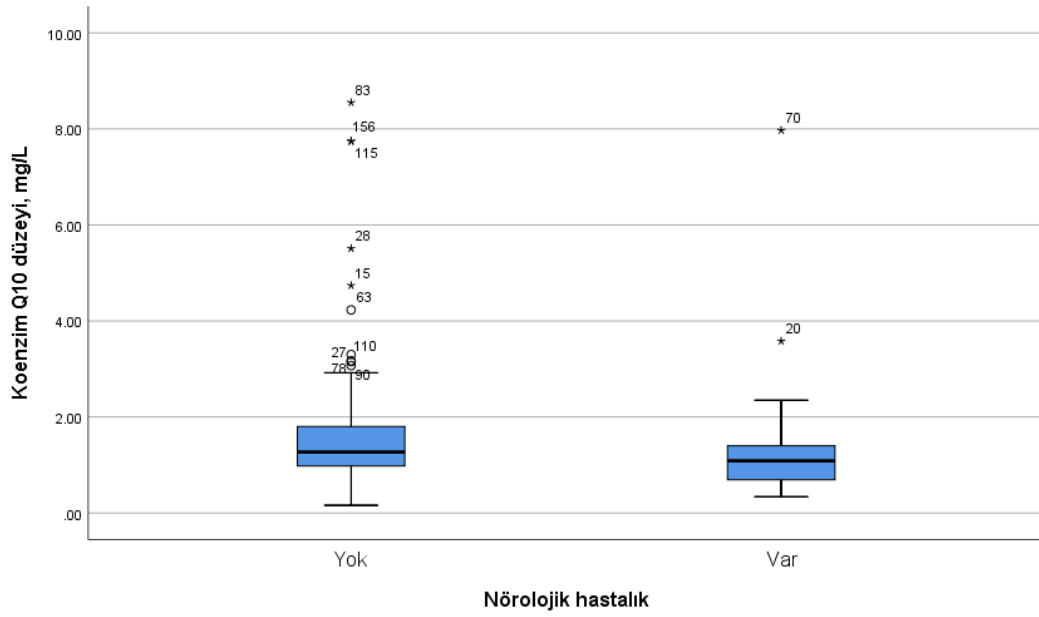
Yatışta koenzim Q10 düzeyi ile ilişkili faktörler araştırıldığında, kadınlarda ortalama koenzim Q10 düzeyinin erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (1.28 ve 1.18,  $p=0.035$ , Şekil 4.1). Malignite ve nörolojik hastalık tanıları olan hastalarda ise koenzim Q10 düzeyi olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0.008$  ve  $p=0.038$ , Şekil 4.2 ve 4.3). Ayrıca, COVID PCR pozitifliği yüksek koenzim Q10 düzeyleri ile ilişkili bulundu ( $p=0.022$ , Şekil 4.4). Koenzim Q10 düzeyi ile ilişkili diğer bir faktör ise malnütrisyon idi. Beslenme bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre koenzim Q10 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (0.89 ve 1.28,  $p=0.001$ , Şekil 4.5, Tablo 4.7). Yatışta gastrointestinal semptomu olan hastalar olmayanlarla karşılaştırıldığında, plazma koenzim Q seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.



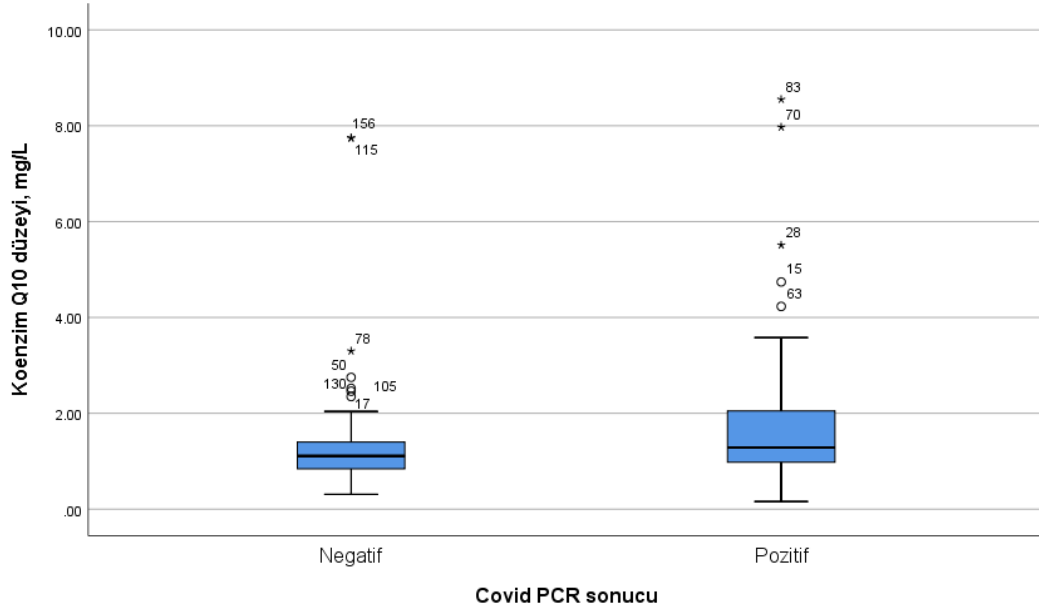
**Şekil 4.1.** Koenzim Q10 düzeyi ile cinsiyet arasında ilişki.



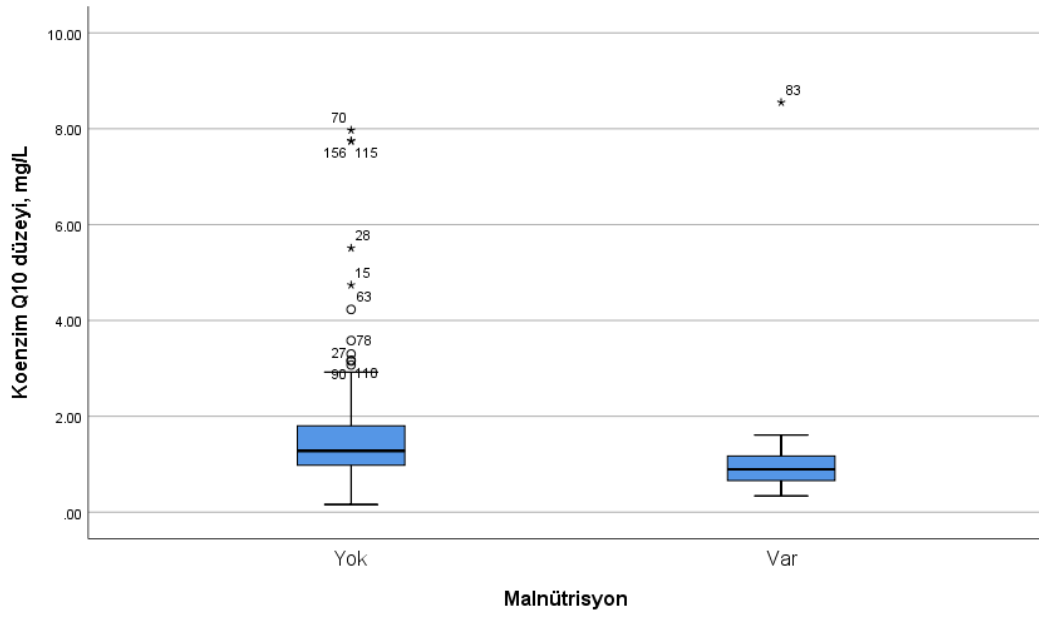
Şekil 4.2. Koenzim Q10 düzeyi ile malignite tanısı arasında ilişki.



Şekil 4.3. Koenzim Q10 düzeyi ile nörolojik hastalık tanısı arasında ilişki.



Şekil 4.4. Koenzim Q10 düzeyi ile COVID PCR pozitifliği arasında ilişki.



Şekil 4.5. Koenzim Q10 düzeyi ile malnütrisyon arasında ilişki.



**Tablo 4.7.** Yatışta koenzim Q10 düzeyi ile demografik ve klinik parametreler arasında ilişki.

<b>Parametreler, gruplar</b>	<b>Koenzim Q10, ortanca (min-maks), mg/L</b>	<b>p değeri*</b>
Cinsiyet, kadın/erkek	1.28 (0.34-8.5) / 1.18 (0.16-4.2)	<b>0.035</b>
Komorbidite, var/yok	1.22 (0.16-8.5) / 1.73 (0.53-5.5)	0.09
Hipertansiyon, var/yok	1.22 (0.16-7.9) / 1.28 (0.31-8.5)	0.49
Kardiyak hastalık, var/yok	1.18 (0.16-8.5) / 1.25 (0.31-5.5)	0.79
Diyabet, var/yok	1.09 (0.35-8.5) / 1.28 (0.16-7.7)	0.13
Respiratuvar hastalık, var/yok	1.15 (0.16-8.5) / 1.27 (0.31-7.9)	0.63
Malignite, var/yok	1.06 (0.31-7.7) / 1.28 (0.16-8.5)	<b>0.008</b>
Nörolojik hastalık, var/yok	1.08 (0.34-7.9) / 1.27 (0.16-8.5)	<b>0.038</b>
Böbrek hastalığı, var/yok	1.09 (0.16-8.5) / 1.27 (0.31-7.9)	0.1
Karaciğer hastalığı, var/yok	1.19 (0.64-2.5) / 1.24 (0.16-8.5)	0.93
COVID PCR, +/-	1.28 (0.16-8.5) / 1.11 (0.31-7.7)	<b>0.022</b>
Statin kullanımı, var/yok	1.28 (0.43-7.9) / 1.22 (0.16-8.5)	0.28
Gıda/vitamin takviyesi, var/yok	1.11 (0.34-5.5) / 1.25 (0.16-8.5)	0.76
Malnütrisyon, var/yok	0.89 (0.34-8.5) / 1.28 (0.16-7.9)	<b>0.001</b>

\*Mann Whitney-U testi.

Yapılan kolerasyon analizlerinde koenzim Q10 düzeyi ile yaş, hastane ve YBÜ yatış süreleri, APACHE-II ve SOFA skorları, trigliserid, troponin, laktat, PaO<sub>2</sub> düzeyleri ve P/F oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı kolerasyon saptanmaz iken, VKİ (r=0.22, p=0.006) ve total kolesterol düzeyi (r=0.26, p=0.002) ile anlamlı ölçüde pozitif kolerasyon ortaya konuldu. Bununla beraber artan vücut kitle indeksi de koenzim Q ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

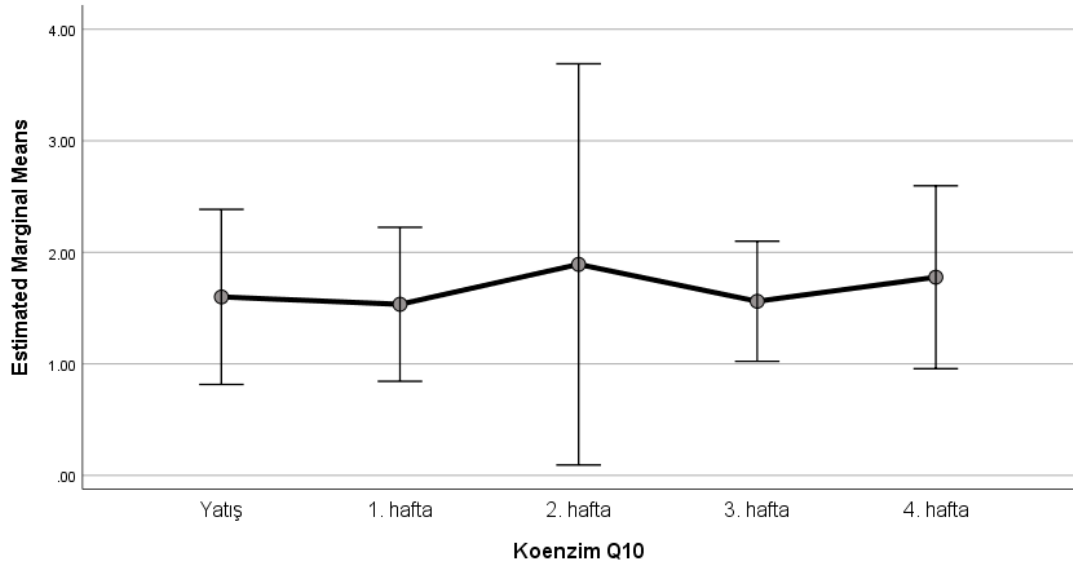
Çalışmamızda koenzim Q10 düzeyi ile D-dimer (r= - 0.16, p=0.047) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon vardı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Yatışta koenzim Q10 düzeyi klinik korelasyon analizleri.

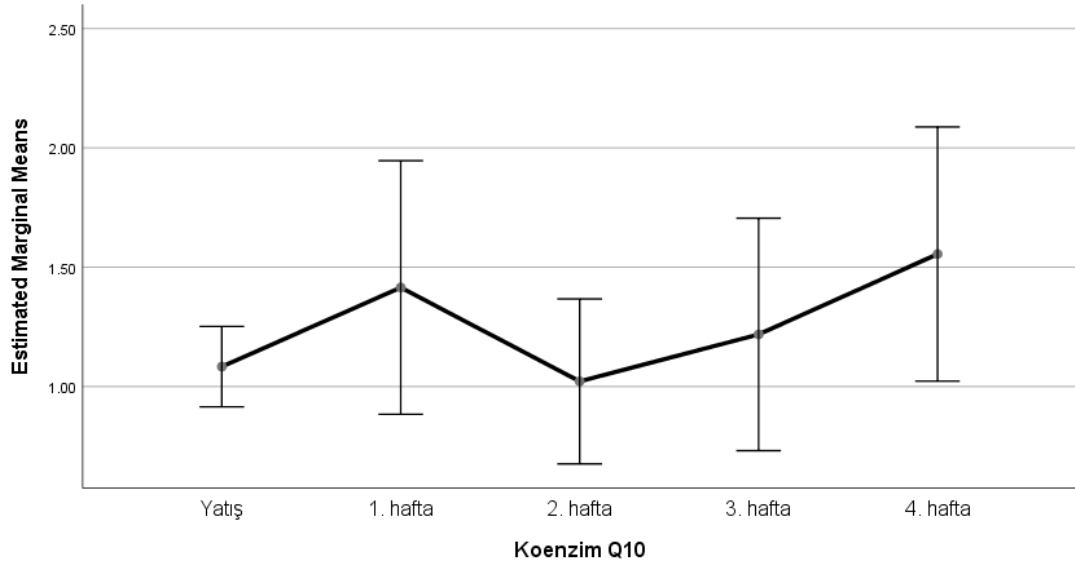
Koenzim Q10 kolerasyonları	r - kolerasyon katsayısı	p değeri*
Yaş	- 0.12	0.13
VKİ	0.22	<b>0.006</b>
Hastane yatış süresi	- 0.12	0.12
YBÜ yatış süresi	0.07	0.37
APACHE-II skoru	- 0.04	0.61
SOFA skoru	0.08	0.33
Total kolesterol	0.26	<b>0.002</b>
Trigliserid	0.06	0.43
Troponin	- 0.14	0.08
D-dimer	- 0.16	<b>0.047</b>
Laktat	0.07	0.36
PaO <sub>2</sub>	- 0.04	0.58
P/F oranı	- 0.09	0.23

\*Spearman kolerasyon analizi. PaO<sub>2</sub>: parsiyel oksijen basıncı, P/F: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi.

Koenzim Q10 düzeyinin haftalık tekrarlayan ölçümlerinde ilk 4 haftadaki düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0.83, Şekil 4.6)

**Şekil 4.6.** Yatış süresince koenzim Q10 düzeyinin haftalık izlemi.

Ayrıca, ilk başvuruda normal aralıkta koenzim Q10 düzeylerine sahip hastaların haftalık enzim düzeyleri incelendiğinde 2. haftada en düşük ortalama değerler görülmekle beraber ( $1.02 \pm 0.32$  mg/L) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p=0.147$ , Şekil 4.7).



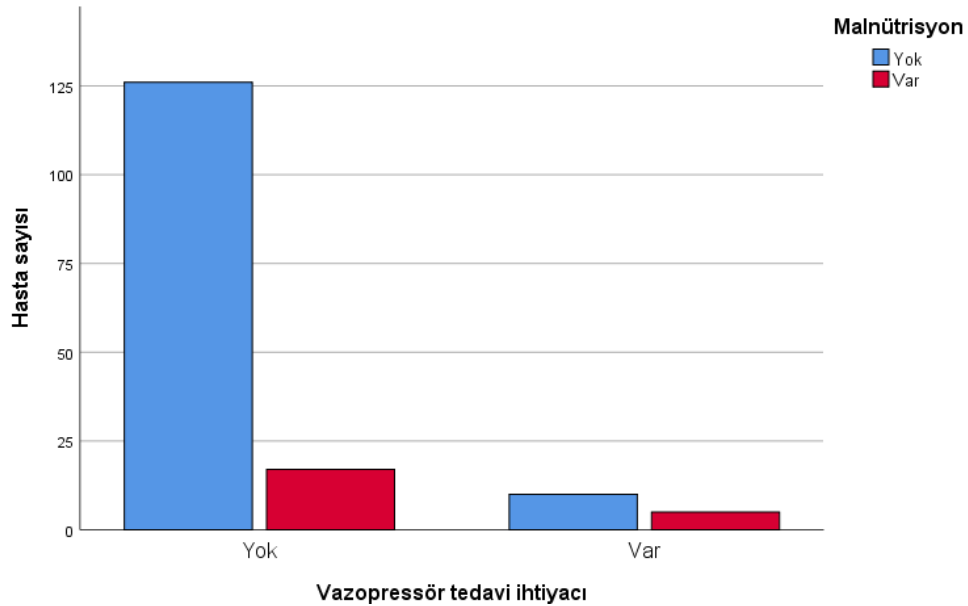
**Şekil 4.7.** İlk başvuruda normal aralıkta koenzim Q10 düzeylerine sahip hastaların haftalık izlemi.

Toplam 24 (%15.2) hastada yatış sırasında tromboembolik olay gerçekleşti. Embolik olayla cinsiyet ( $p=0.32$ ), yaş ( $p=0.8$ ), VKİ ( $p=0.54$ ), başvuru semptomu ( $p=0.28$ ), komorbidite ( $p=0.75$ ), malnütrisyon ( $p=0.28$ ), COVID PCR sonucu ( $p=0.85$ ), hastane yatış süresi ( $p=0.7$ ), YBÜ yatış süresi ( $p=0.057$ ), APACHE-II ( $p=0.1$ ) ve SOFA skorları ( $p=0.2$ ), total kolesterol ( $p=0.07$ ), trigliserid ( $p=0.91$ ) ve D-dimer ( $p=0.16$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yalnızca yüksek troponin düzeyi tromboembolik olayla ilişkili bulundu ( $p=0.031$ ).

**Tablo 4.9.** YBÜ yatışında klinik prognostik sonlanım noktaları.

Özellikler, n (%)	Sıklık, n=158
Yatışta embolik olay öyküsü	24 (15.2)
Vazopressör ihtiyacı	15 (9.5)
Vazopressör süresi, ortalanca (min-maks), gün	8 (0-54)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	92 (58.2)
Mekanik ventilasyon süresi, ortalanca (min-maks), gün	12 (0-87)
Renal replasman tedavisi ihtiyacı	21 (13.3)
Hemodiyaliz	17 (10.8)
Sürekli renal replasman tedavisi	4 (2.5)
Exitus	59 (37.3)
Exitus günü, ortalanca (min-maks), gün	21 (10-98)

On beş (%9.5) hastada yatış süresince vazopressör ihtiyacı gelişmiş olup, ortalanca vazopressör tedavi süresi 8 (0-54) gün idi. Vazopressör ihtiyacı ile cinsiyet ( $p=0.57$ ), yaş ( $p=0.07$ ), başvuru semptomları ( $p=0.5$ ), komorbid hastalık varlığı ( $p=0.17$ ), COVID PCR sonucu ( $p=0.24$ ), SOFA skoru (0.07), total kolesterol ( $p=0.051$ ), trigliserid ( $p=0.27$ ), laktat ( $p=0.57$ ) ve koenzim Q10 ( $p=0.45$ ) düzeyleri ve yatışta embolik olay ( $p=0.58$ ) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Diğer taraftan, vazopressör ihtiyacı olan hastalarda malnütrisyon sıklığı, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti (%33.3 ve %11.9,  $p=0.038$ , Şekil 4.8).

**Şekil 4.8.** Malnütrisyon ve vazopressör tedavi arasında ilişki.

Ayrıca vazopressör ihtiyacı gelişen hastalar gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek troponin ( $p<0.001$ ) ve D-dimer ( $p=0.003$ ) düzeylerine sahipti.

Vazopressör tedavi ihtiyacı ile klinik parametreler arasında ilişki incelendiğinde düşük VKİ düzeyi ( $p=0.018$ ) ve yüksek APACHE-II skorunun ( $p=0.006$ ) artmış oranda vazopressör ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterildi.

Toplamda 92 (%58.2) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiş olup, ortanca mekanik ventilasyonda kalma süresi 12 (0-87) gün idi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile cinsiyet ( $p=0.34$ ), VKİ ( $p=0.26$ ), başvuru semptomları ( $p=0.81$ ), COVID PCR sonucu ( $p=0.71$ ), malnütrisyon ( $p=0.7$ ), total kolesterol ( $p=0.16$ ), D-dimer ( $p=0.15$ ), laktat ( $p=0.96$ ) ve koenzim Q10 ( $p=0.58$ ) düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Diğer taraftan, artan yaş mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili bulundu ( $p=0.036$ ). Komorbid hastalığa sahip olan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı sıklığı olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla idi (%94.6 ve %83.3,  $p=0.021$ ). COVID pozitif ve negatif grup arasındaki farka bakıldığında; COVID pozitif grupta gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı süresi anlamlı şekilde fazla bulundu ( $p=0.019$ ). Pozitif grupta ortalama MV süresi  $9\pm 15$  gün, negatif grupta ise  $5\pm 7$  gündü. Koenzim Q değerleri düşük grup ( $n=27$ ) ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında ise; normal ve yüksek plazma koenzim Q düzeyine sahip hasta grubunda ( $n=131$ ) MV ihtiyacı süresi anlamlı fazla olduğu görüldü ( $p=0.004$ ).

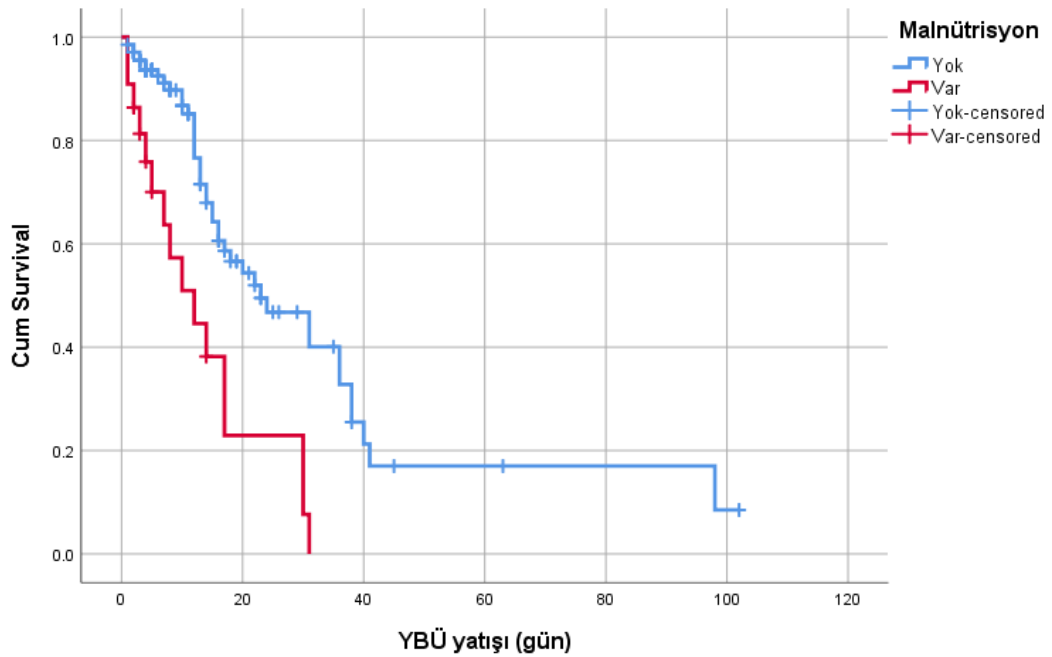
Yüksek APACHE-II ( $p<0.001$ ) ve SOFA ( $p<0.001$ ) skoruna sahip hastaların da mekanik ventilasyon ihtiyacı daha fazla olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, mekanik ventilasyon ihtiyacı yüksek trigliserid ( $p=0.044$ ) ve troponin I ( $p=0.02$ ) düzeyleri ile ilişkili bulundu.

YBÜ yatışı süresince 21 (%13.3) hastada renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişti. Bunlardan 17 (%10.8) hastada renal replasman hemodiyaliz ile, 4 (%2.5) hastada ise SRRT ile sağlandı. Renal replasman tedavisi ihtiyacı ile cinsiyet ( $p=0.93$ ), yaş ( $p=0.23$ ), VKİ ( $p=0.54$ ), başvuru semptomları ( $p=0.54$ ), komorbid hastalık varlığı ( $p=0.92$ ), malnütrisyon ( $p=0.46$ ), COVID PCR sonucu ( $p=0.55$ ), SOFA skoru (0.07), total kolesterol ( $p=0.62$ ), D-dimer ( $p=0.09$ ) ve koenzim Q10 ( $p=0.55$ ) düzeyleri arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. Bununla birlikte RRT

ihtiyacı yüksek APACHE-II ( $p=0.037$ ), SOFA ( $p<0.001$ ) skorları, artmış trigliserid ( $p=0.003$ ), troponin I ( $p<0.001$ ) ve laktat ( $p=0.018$ ) düzeyleri ile ilişkili idi.

Takip süresince toplamda 59 (%37.3) hasta ex oldu. Yatıştan itibaren ortanca exitus zamanı ise 21 (10-98) gün idi.

Yoğun bakımda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler incelendiğinde cinsiyet (logrank,  $p=0.52$ ), yaş (logrank,  $p=0.73$ ), komorbid hastalık (logrank,  $p=0.1$ ), ilk başvuru semptomu (logrank,  $p=0.74$ ), yatışta tromboembolik olay varlığı (logrank,  $p=0.1$ ), mekanik ventilasyon (logrank,  $p=0.49$ ) ve RRT ihtiyacı (logrank,  $p=0.53$ ) sağkalımla ilişkili bulunmadı. Diğer taraftan, kabul esnasında malnütrisyon varlığının YBÜ`de mortalite riskini 3 kat artırdığı gösterildi (HR: 3, %95 CI: 1.6-5.4,  $p<0.001$ , Şekil 4.9).

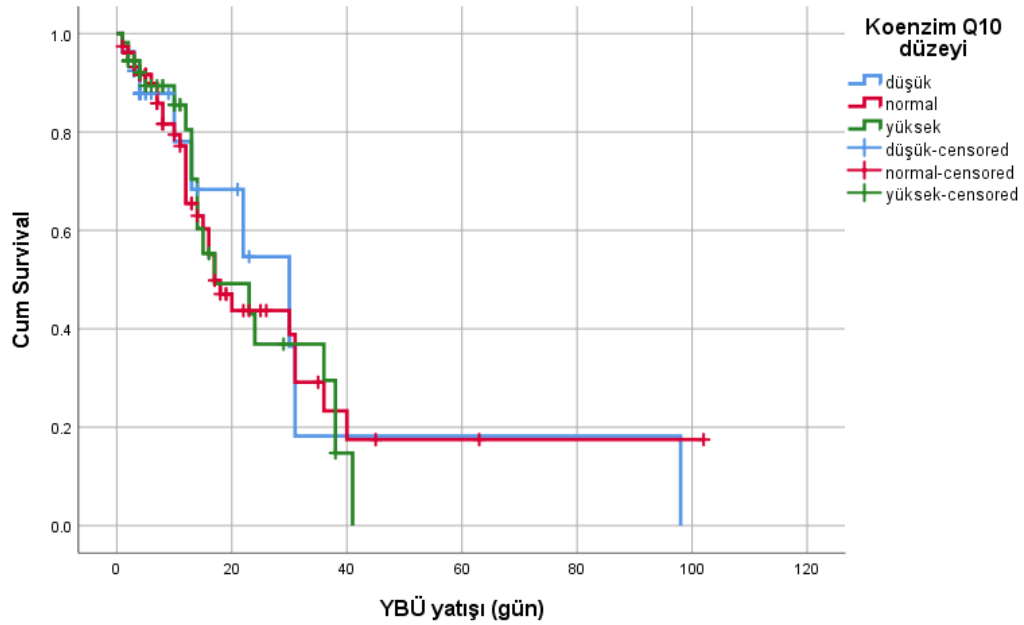


**Şekil 4.9.** Malnütrisyon ve YBÜ mortalitesi ilişkisi (Kaplan-Meier analizi).

Ayrıca vazopressör ihtiyacının YBÜ`de mortalite riskini 2.5 kat artırdığı ortaya kondu (HR:2.5, %95 CI: 1.3-4.8,  $p=0.005$ ).

Hastalar koenzim Q10 referans değerlerine göre gruplara ayrılarak analiz edildiğinde koenzim Q10 düzeyinin hastane içi (logrank,  $p=0.57$ ) veya YBÜ

(logrank,  $p=0.98$ ) mortalitesi ile ilişkili olmadığı gösterildi (Şekil 4.10). Bununla beraber temel sonlanım noktaları arasında yer alan exitus durumu COVID pozitif hasta grubunda (%44.8), COVID negatif gruba göre (%25.8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0.016$ ).



**Şekil 4.10.** Koenzim Q10 düzeyi ve YBÜ mortalitesi ilişkisi (Kaplan-Meier analizi).

Koenzim Q/ Total Kolesterol oranı, plazma koenzim Q değerini standardize etmek için çeşitli çalışmalarda önerilmiş ve kullanılmıştır [125, 126]. Biz de çalışmamızda ana sonlanım noktaları ile koenzim Q/Total Kolesterol oranı istatistiğini çalıştık ve ana sonlanım noktalarından MV ihtiyacı olan hastalarda ( $n=73$ , ortalama $\pm$ SS=0.08 $\pm$ 0.05), MV gereksinimi olmayan hasta grubuna göre ( $n=56$ , ortalama $\pm$ SS=0.011 $\pm$ 0.007), bu oranın anlamlı yüksek bulunduğu sonucuna ulaştık ( $p=0.007$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; yoğun bakımda yatan COVID ve non-COVID hasta gruplarındaki plazma koenzim Q10 seviyelerinin, klinik prognoz ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Koenzim Q10, enerji metabolizması başta olmak üzere birçok hücresel işlevde kilit rol oynamaktadır. Özellikle antioksidan özelliği, koenzim Q10'un viral enfeksiyonlarda tedavide etkin olabileceği hipotezinin temelini oluşturmaktadır. Biz de bu doğrultuda, yoğun bakımda yatan COVID ve non-COVID hasta gruplarındaki plazma koenzim Q10 seviyelerinin, klinik gidiş ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan COVID-19 hasta grubunda, klinik gidiş ile plazma koenzim Q10 değerleri arasında herhangi anlamlı bir ilişki gösteremedik.

COVID pozitif ve negatif gruplar karşılaştırıldığında, COVID pozitif grupta koenzim Q10 seviyeleri, negatif gruba göre anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.022$ ). Literatürde koenzim Q ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla molekülün replasmanına ve replasmanın klinik gidişe etkisine dayanmaktadır. Bunların dışında dokularda koenzim Q ölçümü yapılan çalışmalar ve bundan daha da az plazma düzey ölçümleri yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Yapay şekilde karaciğer sirozu oluşturulmuş sıçan karaciğerleri üzerinde yapılan bir çalışmada, karaciğer dokularındaki koenzim Q değerleri anlamlı yüksek bulunmuş ve bu yükseklik dokuda bozulan mitokondriyal enerji metabolizmalarının kompanse edilme cevabı olarak yorumlanmıştır [127]. COVID-19 hastalarında hücresel düzeyde bozulan oksijenizasyon, artan antioksidan ihtiyacı ve artan sitokinlere cevap olarak koenzim Q10'un endojen sentezinde artış görülmüş olabilir. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olan yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada, COVID ve non-COVID hastalar arasında herhangi mortalite açısından herhangi bir fark gösterilememiştir. Bu çalışmada mortalite yönünden bir farklılık bulunmasa da, COVID hastaların yoğun bakımda kalış ve MV süreleri non-COVID gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur [128]. Benzer şekilde 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada, COVID-19'a bağlı ARDS hastalarındaki mortalite, diğer etiyolojik etkenlerin oluşturduğu ARDS hastalarına göre çok az düzeyde anlamlı yüksek



bulunmuştur [129]. Bizim çalışmamızda iki grup karşılaştırıldığında, COVID pozitif grupta mortalite oranı ve mekanik ventilatör süresi tahmin edildiği şekilde anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Bu bulgular da; yukarıda sözü edilen çalışma ile örtüşmektedir [128].

Gıda ve vitamin takviyesi alan hastaların koenzim Q10 seviyelerinde, almayanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu hastaların kullandıkları preperatlar çalışmada ayrıntılandırılmamış ve koenzim içeriklerine göre ayrı bir grup oluşturulmamıştır. Negatif grupta ise gıda ve vitamin takviyesi kullanımı daha yüksekti.

Yoğun bakımda yatış süresi ortancası 26.5 gün olarak bulundu ve eşlik eden hastalıkları olan ve ileri yaşa sahip hastalarda YB yatış süresi anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ki bu durum yaşlı ve komorbiditeleri olan grupta klinik prognozun kötü olması beklentisinin kesin bir sonucudur. SOFA ve APACHE-II skorları yoğun bakıma yatışı yapılan kritik hastalarda mortalite öngörmek için kullanılan skorum sistemleridir [130] [131] ve çalışmamızda hastaların yüksek SOFA ve APACHE-II skorlarının olması da; ileri yaş ve uzun YB yatış süresi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda koenzim Q10 düzeyleri, nörolojik hastalığı veya malignitesi bulunan hastalarda anlamlı derecede düşük saptanmıştır ancak; diyabet, kardiyak hastalıklar, karaciğer veya böbrek hastalıkları, respiratuar hastalıklar gibi komorbiditeleri olan hastalarda koenzim Q10 seviyelerinde anlamlı bir düşüklük gösterilememiştir. Negatif ve pozitif gruplar arasında malignite ve nörolojik hastalık bulunma oranı arasında da herhangi bir fark saptanmamıştır. Gueguen ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladığı bir derlemeye dahil olan çalışmalarda, koenzim Q eksikliğinin, multiple sistem atrofi (MSA), Ataxia Oculomotor Apraxia 1 gibi nadir bazı nöroloji hastalıklarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir [132]. Koenzim Q'nun nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarla olan bu ilişkisi çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla paralellik göstermektedir. Bir başka çalışmada astrositoma tanısı olan hastaların tümör dokuları ve travmatik beyin hasarı olan hastaların beyin dokularındaki koenzim Q seviyelerine bakılmış, astrositoma dokularında anlamlı derecede düşüklük gösterilmiştir [133]. Shidal ve ark.'larının 2021 yılında yayınladığı

bir çalışmada, 201 akciğer kanseri hastasının plazma koenzim Q değerlerine bakılmış ve bu grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüştür [134]. Malign melanom tanıları hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, plazma koenzim Q10 düzeyleri, melanomlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, malign melanomlu hastalar kendi içinde analiz edildiğinde, metastazı olan hastalarda, uzak metastazı olmayan hastalara göre plazma koenzim Q10 seviyeleri anlamlı düşük bulunmuştur [74]. Bir başka çalışmada, memede kitle nedeni ile hasta yatışı yapılan hastalarda koenzim Q değerlerine bakılmış ve hem malign kitlesi olan grupta daha düşük koenzim Q seviyeleri olduğu görülmüştür [73]. Tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile örtüşmektedir.

COVID pozitif ve negatif gruplar karşılaştırıldığında ise, negatif grupta eşlik eden respiratuar hastalıkların oranı anlamlı yüksek bulunmuştur. Bunun durumu; negatif grupta solunum yetmezliğinin eşlik eden respiratuar hastalıklara sekonder gelişmesi (örneğin KOAH alevlenme) ve bu hastaların yatışta COVID şüphesi taşınması ancak sonrasında COVID olarak değerlendirilmeyip negatif gruba dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Malnütrisyon bulunan hastalarda koenzim Q10 seviyeleri anlamlı derecede düşük, BMI yüksek hastalarda ise yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlara paralel olarak, koroner yoğun bakım hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, koenzim Q seviyeleri malnütrisyonu olan hastalarda düşük, BMI yüksek hastalarda ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur [135]. Çalışmamızda kadın hastalarda ölçülen koenzim Q10 seviyeleri erkek hastalara göre anlamlı şekilde yüksektir. Bu durum muhtemelen, çalışmamıza dahil olan kadın hastaların BMI'lerinin, erkek hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olması ve BMI yüksekliğinin de koenzim Q seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermesinden kaynaklanmaktadır. Statin kullanımının HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapması nedeni ile koenzim Q10 metabolizmasını etkilemesi öngörülmüş [136] [137] [138], ancak bizim çalışmamızda yatış sırasındaki statin kullanımı ile koenzim Q10 seviyeleri arasında herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası, yoğun bakım hastalarında koenzim Q10 ve klinik gidiş arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Bu doğrultuda yapılan

çalışma sayısı çok az olmakla beraber; yapılan bir çalışmada yoğun bakımdaki kritik hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun koenzim Q seviyeleri çalışılmış, ve yoğun bakım grubunda serum seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Hatta yoğun bakım grubundaki hastalar arasında septik ve septik şoka ilerleyen vakalarda koenzim Q takiplerinde düzey düşüşü devam etmiştir [139]. Ancak bizim çalışmamızda; yoğun bakım veya yoğun bakım dışı hastane yatışı, SOFA- APACHE-II değerleri gibi, klinik kötü gidiş lehine olan bulgular arasında koenzim Q10 değerleri açısından anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Yoğun bakım yatışı olan kritik hasta grubunda, koenzim Q düzey ölçümü konusunda daha fazla çalışma ve veriye gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Yatış sırasında bakılan PaO<sub>2</sub>, P/F oranı, troponin I ve laktat düzeyleri ile de koenzim Q10 değerleri arasında herhangi bir korelasyon gösterilemedi. Bununla beraber hastaların koenzim Q10 değerleri ile yatış sırasındaki kolesterol değerleri arasında pozitif bir korelasyon gösterildi. Total kolesterolün plazma koenzim Q değeri ile direkt pozitif yönde ilişkili olduğu daha önce yapılan birçok çalışmada da gösterilmiştir ve bizim istatistik sonuçlarımızla da örtüşmektedir [140]. Yine aynı çalışmada trigliserid ile koenzim Q düzeyleri arasında da pozitif korelasyon gösterilmiştir [140] ancak; biz çalışmamızda trigliserid seviyeleri ile herhangi bir korelasyon saptamadık.

D-Dimer yüksekliği ile koenzim Q10 değerleri arasında ise anlamlı negatif korelasyon gösterildi. D-dimer; bir fibrin yıkımı ürünü olup, tromboemboli inflamasyon ve endotelial disfonksiyon durumlarında artar. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, yaşlı hasta grubunda, bazal D-dimer değerleri ölçülmüş, sonrasında bir gruba selenyum ve koenzim Q takviyesi, kontrol grubuna ise plasebo verilerek hastaların 2 yıl boyunca D-dimer düzeyleri takip edilmiştir. Bu çalışma sonucunda; koenzim Q ve selenyum verilen grupta, D-dimer seviyeleri diğer gruba göre daha az yükselmiş, ayrıca bu grupta kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite de anlamlı şekilde düşük bulunmuştur [141]. Bizim çalışmamızda koenzim Q10 düzeyi ile D-dimer ( $r = -0.16$ ,  $p = 0.047$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon vardı. Koenzim Q'nun inflamasyonu baskılayıcı, antioksidan ve endotel koruyucu etkisi bu ters korelasyonun muhtemel temel sebebi olabilir.

Yaş ile Koenzim Q biyosentezinin azaldığı, çeşitli insan dokularındaki koenzim Q düzeyi bakılarak yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir [142] ancak, bizim çalışmamızda plazma düzeyi ve yaş arasında istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda klinik gidiş takibinin bir parçası olarak gelişen tromboembolik olaylar da kaydedilmiştir. Toplam 24 hastada (%15.2) yatış sırasında myokard enfarktüsü, derin ven trombozu ve serebrovasküler olay gibi tromboembolik olay geliştiği saptanmıştır. Yatış sırasında yüksek troponin I değeri olan hastalarda tromboembolik olay gelişme oranı anlamlı yüksek bulundu. Bununla birlikte eşlik eden hastalıkların olması ve D-dimer yüksekliği gibi parametreler ile herhangi bir ilişki gösterilemedi.

Hastaların %9.5'lük bir kısmında (15 hasta) yatış sırasında yeni gelişen vazopressör destek ihtiyacı oldu ve bu hastalarda malnütrisyon sıklığı anlamlı olarak yüksek çıktı. Ayrıca yatış troponin ve D-dimer yüksekliği de vazopressör ihtiyacı ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca düşük VKİ ve yüksek APACHE-II skoru olan hastalarda vazopressör ihtiyacı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yatışta yeni gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı da kötü klinik gidiş lehine düşünülmüş, 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada da, travma nedeni ile yoğun bakım yatışı yapılan hasta grubuna koenzim Q süpleman tedavisi verilmiştir. Çalışmanın sonucunda süpleman alan grupta, yoğun bakım yatış ve mekanik ventilasyon süresi anlamlı derecede düşük bulunmuştur [143]. Ancak bizim çalışmamızda koenzim Q10 değerleri ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ile pozitif korelasyon gösteren parametreler arasında; artan yaş, eşlik eden morbiditeler, yüksek APACHE-II ve SOFA skorları, yüksek trigliserid ve troponin I değerleri bulunmaktadır ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda ventilatör süresi 12 gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızda COVID negatif ve pozitif grup karşılaştırıldığında; pozitif grupta MV ihtiyacı süresi anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç benzer klinik çalışmalarla aynı doğrultudadır [144] [145]. Çalışmamızda koenzim Q düzeyleri düşük grup ile diğer tüm hastalar karşılaştırıldığında ise; çalışmamızın hipotezine zıt şekilde; düşük plazma düzeylerine sahip hastalarda MV

ihtiyacının daha az olduğu sonucu çıkmıştır. Bu konuda literatürde çok az veri olduğu göz önüne alınarak; daha geniş gruplarda ve daha çok sayıda çalışma gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda; SRRT veya hemodiyaliz gibi renal replasman tedavisi 21 hastada (%13.3) gerekmiş ancak koenzim Q10 ile arasında herhangi bir anlamlı ilişki istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Yoğun bakım hastalarında klinik prognostik sonlanım noktaları; yeni gelişen vazopressör ihtiyacı ve süresi, renal replasman tedavileri, yatış sırasında yeni gelişen tromboembolik olaylar, yeni gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi ile mortalite oranlarını içerir. Yoğun bakımda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörlere bakıldığında; bunlardan yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar olması, yeni gelişen tromboembolik olaylar, yatış sırasında RRT veya MV ihtiyacı gibi faktörler sağkalım ile ilişkili bulunmadı. Ancak, kabul sırasında malnütrisyonla sahip olmanın mortaliteyi 3 kat arttırdığı gösterildi. Malnütrisyonun yoğun bakım hastalarında mortalite ile ilişkisini gösteren geniş çaplı çalışmalar literatürde mevcuttur [146] [147]. Yeni gelişen vazopressör ihtiyacı olan hastalarda da; mortalite oranı 2.5 kat fazla olarak gösterildi. Çalışmamızın ana sonlanım noktası olan koenzim Q10 ölçümleri ile mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, herhangi bir anlamlı fark bulunamadı.

Koenzim Q ve klinik gidiş arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, literatürde genellikle düzey ölçümünden çok, koenzim Q replasmanı ve plasebo karşılaştırılmaları yapılmış ve birçoğunda süpleman tedavisinin klinik prognoza olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun muhtemel asıl sebebi, plazma koenzim Q seviyelerinin doku seviyelerini yansıtmamasıdır. Plazma koenzim Q seviyelerinin genellikle oral koenzim Q alımı ile ilişkili olduğu görüşü hakimdir ve 2005'te yayınlanan bir çalışmada, oral süpleman almayan hastaların plazma ve kan mononükleer hücrelerdeki koenzim Q seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [25]. Biz de çalışmamızda klinik gidiş ile plazma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasını temel olarak bu sonuca bağladık.

Koenzim Q10'un endojen sentezi için yeterli miktarda B6 vitamini gereklidir. Biz çalışmamızda hastaların B6 vitamin düzeylerini değerlendirmedik. Vitamin veya gıda takviyesi alan hasta grubunda kullanılan preparatlar çalışmamızda ayrıntılandırılmadı. Bu faktörler çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır. Bunların dışında en önemli kısıtlılık ise; plazma Koenzim Q10 değerlerinin, molekülün asıl aktif olduğu hücre içi düzeylerini yansıtmaması olabilir. Koenzim Q10 ile yapılan klinik çalışmaların birçoğu, düzey ölçümü yapmadan hastalara koenzim Q replasmanı verilerek yapılmış çalışmalardır. Koenzim Q'nun çok yüksek düzeylerde bile yan etkisinin olmaması; bu liberal yaklaşıma temel oluşturmuştur. Daha az sayıda çalışma ise, molekülün doku düzeyine bakılarak yapılmıştır. Plazma seviyelerini etkileyen faktörlerin çok fazla olduğu ve replasman tedavisi ile yapılan çalışmaların birçoğunda anlamlı pozitif klinik gidiş olmasını göz önüne alırsak; plazma seviyelerinin doku seviyelerini yansıtmadığını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

COVID-19 pandemisi ile birlikte, özellikle virüsten korunma ve tedaviye yönelik çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Antiviral ve semptomatik tedavilerin yanı sıra, hastane yatış süresini kısaltmaya ve klinik gidişi iyileştirmeye yönelik her türlü destek tedavisi de kritik rol oynamaktadır. Biz çalışmamızda, koenzim Q plazma düzeyleri ile klinik prognoz arasında herhangi bir istatistiksel ilişki gösteremedik. Ancak koenzim Q düşüklüğü ile ilişkili olan malnütrisyon gibi parametrelerin de; artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Literatüre bakıldığında koenzim Q ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda klinik iyi gidiş ile anlamlı sonuç veren pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak düzey ölçümleri genelde kısıtlı bir alanda çalışılmış ve geniş hasta gruplarında özellikle plazma düzeyi ile hücrel koenzim Q düzeylerine bakıldığında bir paralellik olmadığı, plazma düzeyinin mitokondriyal koenzim Q seviyelerini yansıtmadığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda plazma düzeyinin COVID hasta grubunda prognoz öngörmede kullanılamayacağı ve daha geniş hasta gruplarında koenzim Q etkinliğinin plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna vardık. COVID pozitif gruptaki koenzim Q10 seviyelerinin yüksek olması ise; bozulan mitokondriyal enerji metabolizmasına karşı, kompensatuar cevap olarak endojen koenzim Q10 sentezinin artışı ile açıklanabilir diye düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. The lancet, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
2. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
3. Wang, D., et al., *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China*. Jama, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
4. Kalen, A., et al., *Ubiquinone biosynthesis by the microsomal fraction from rat liver*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1987. **926**(1): p. 70-78.
5. Poon, W.W., et al., *Sensitivity to treatment with polyunsaturated fatty acids is a general characteristic of the ubiquinone-deficient yeast coq mutants*. Molecular aspects of medicine, 1997. **18**: p. 121-127.
6. Hodgson, J., et al., *Coenzyme Q10 improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes*. European journal of clinical nutrition, 2002. **56**(11): p. 1137-1142.
7. Sander, S., et al., *The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure*. Journal of cardiac failure, 2006. **12**(6): p. 464-472.
8. Anand, S.K. and S.K. Tikoo, *Viruses as modulators of mitochondrial functions*. Advances in virology, 2013. **2013**.
9. Di Gennaro, F., et al., *Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: a narrative review*. International journal of environmental research and public health, 2020. **17**(8): p. 2690.
10. Ripoli, M., et al., *Hepatitis C virus-linked mitochondrial dysfunction promotes hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -mediated glycolytic adaptation*. Journal of virology, 2010. **84**(1): p. 647-660.



11. Gvozdjakova, A., et al., *Is mitochondrial bioenergetics and coenzyme Q10 the target of a virus causing COVID-19?* Bratislavske lekarske listy, 2020. **121**(11): p. 775-778.
12. Ouyang, L. and J. Gong, *Mitochondrial-targeted ubiquinone: A potential treatment for COVID-19.* Medical hypotheses, 2020. **144**: p. 110161.
13. Sumbalova, Z., et al., *Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q10 levels are reduced in patients after COVID-19.* Bratislavske Lekarske Listy, 2022. **123**(1): p. 9-15.
14. Hargreaves, I., R.A. Heaton, and D. Mantle, *Disorders of human coenzyme q10 metabolism: An overview.* International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(18): p. 6695.
15. Bhagavan, H.N. and R.K. Chopra, *Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics.* Free radical research, 2006. **40**(5): p. 445-453.
16. Ernster, L. and G. Dallner, *Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1995. **1271**(1): p. 195-204.
17. Crane, F.L., *Biochemical functions of coenzyme Q10.* Journal of the American College of Nutrition, 2001. **20**(6): p. 591-598.
18. Quinn, P.J., J.P. Fabisiak, and V.E. Kagan, *Expansion of antioxidant function of vitamin E by coenzyme Q.* Biofactors, 1999. **9**(2-4): p. 149-154.
19. Villalba, J.M. and P. Navas, *Plasma membrane redox system in the control of stress-induced apoptosis.* Antioxidants & redox signaling, 2000. **2**(2): p. 213-230.
20. Takahashi, T., T. Okamoto, and T. Kishi, *Characterization of NADPH-dependent ubiquinone reductase activity in rat liver cytosol: effect of various factors on ubiquinone-reducing activity and discrimination from other quinone reductases.* The Journal of Biochemistry, 1996. **119**(2): p. 256-263.
21. Hoppe, U., et al., *Coenzyme Q<sub>10</sub>, a cutaneous antioxidant and energizer.* Biofactors, 1999. **9**(2-4): p. 371-378.

22. Turunen, M., J. Olsson, and G. Dallner, *Metabolism and function of coenzyme Q*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2004. **1660**(1-2): p. 171-199.
23. Garrido-Maraver, J., et al., *Clinical applications of coenzyme Q10*. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 2014. **19**(4): p. 619-633.
24. Folkers, K., et al., *Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with coenzyme Q10*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1985. **82**(13): p. 4513-4516.
25. Duncan, A.J., et al., *Determination of coenzyme Q10 status in blood mononuclear cells, skeletal muscle, and plasma by HPLC with di-propoxy-coenzyme Q10 as an internal standard*. *Clinical chemistry*, 2005. **51**(12): p. 2380-2382.
26. Molyneux, S.L., et al., *Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **52**(18): p. 1435-1441.
27. Weber, C., A. Bysted, and G. Hølmer, *Coenzyme Q10 in the diet-daily intake and relative bioavailability*. *Molecular aspects of medicine*, 1997. **18**: p. 251-254.
28. Beal, M.F., *Coenzyme Q10 administration and its potential for treatment of neurodegenerative diseases*. *Biofactors*, 1999. **9**(2-4): p. 261-266.
29. Ochiai, A., et al., *Improvement in intestinal coenzyme Q10 absorption by food intake*. *Yakugaku Zasshi*, 2007. **127**(8): p. 1251-1254.
30. Zhang, Y., et al., *Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats*. *The Journal of nutrition*, 1995. **125**(3): p. 446-453.
31. Kwong, L.K., et al., *Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat*. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002. **33**(5): p. 627-638.
32. Weis, M., et al., *Bioavailability of four oral coenzyme Q10 formulations in healthy volunteers*. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994. **15**: p. s273-s280.
33. Miles, M., *The uptake and distribution of coenzyme Q (10): Mitochondrion 7*. *S72-S77*. doi, 2007. **10**.

34. Hosoe, K., et al., *Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2007. **47**(1): p. 19-28.
35. Hathcock, J.N. and A. Shao, *Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone)*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006. **45**(3): p. 282-288.
36. Miles, M.V., et al., *Coenzyme Q10 absorption and tolerance in children with Down syndrome: a dose-ranging trial*. Pediatric neurology, 2006. **35**(1): p. 30-37.
37. Greenberg, S. and W.H. Frishman, *Co-enzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease*. The journal of clinical pharmacology, 1990. **30**(7): p. 596-608.
38. Hidaka, T., et al., *Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10)*. Biofactors, 2008. **32**(1-4): p. 199-208.
39. Mortensen, S., et al., *Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors*. Molecular aspects of medicine, 1997. **18**: p. 137-144.
40. Serebruany, V.L., et al., *Dietary coenzyme Q10 supplementation alters platelet size and inhibits human vitronectin (CD51/CD61) receptor expression*. Journal of cardiovascular pharmacology, 1997. **29**(1): p. 16-22.
41. Singh, U., S. Devaraj, and I. Jialal, *Coenzyme Q10 supplementation and heart failure*. Nutrition Reviews, 2007. **65**(6): p. 286-293.
42. Ebadi, M., et al., *Ubiquinone (coenzyme q10) and mitochondria in oxidative stress of Parkinson's disease*. Neurosignals, 2001. **10**(3-4): p. 224-253.
43. Hool, L.C., et al., *Role of NAD (P) H oxidase in the regulation of cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel function during acute hypoxia*. Cardiovascular research, 2005. **67**(4): p. 624-635.
44. Nayler, W., *The use of coenzyme Q10 to protect ischemic heart muscle*. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q, 1980. **2**: p. 409-25.
45. Whitman, G.J., et al., *The mechanisms of coenzyme Q10 as therapy for myocardial ischemia reperfusion injury*. Molecular Aspects of Medicine, 1997. **18**: p. 195-203.

46. Hano, O., et al., *Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca<sup>2+</sup> overload during postischemic reperfusion*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1994. **266**(6): p. H2174-H2181.
47. Maulik, N., et al., *Dietary coenzyme Q10 supplement renders swine hearts resistant to ischemia-reperfusion injury*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2000. **278**(4): p. H1084-H1090.
48. Rosenfeldt, F., et al., *Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005. **129**(1): p. 25-32.
49. Conklin, K.A., *Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity*. Integrative Cancer Therapies, 2005. **4**(2): p. 110-130.
50. Wouters, K.A., et al., *Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies*. British journal of haematology, 2005. **131**(5): p. 561-578.
51. Yamagami, T., et al., *Effect of coenzyme Q10 on essential hypertension: a double blind controlled study*. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q, 1986. **5**: p. 337-343.
52. Burke, B.E., R. Neuenschwander, and R.D. Olson, *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension*. Southern medical journal, 2001. **94**(11): p. 1112-1118.
53. Grunfeld, S., et al., *Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats*. Hypertension, 1995. **26**(6): p. 854-857.
54. Folkers, K., et al., *Bioenergetics in clinical medicine. XVI. Reduction of hypertension in patients by therapy with coenzyme Q10*. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 1981. **31**(1): p. 129-140.
55. Digiesi, V., et al., *Mechanism of action of coenzyme Q10 in essential hypertension*. Current therapeutic research, 1992. **51**(5): p. 668-672.
56. Digiesi, V., et al., *Coenzyme Q10 in essential hypertension*. Molecular aspects of medicine, 1994. **15**: p. s257-s263.

57. Pepe, S., et al., *Coenzyme Q10 in cardiovascular disease*. Mitochondrion, 2007. **7**: p. S154-S167.
58. Tanaka, J., et al., *Coenzyme Q10: the prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement*. The Annals of thoracic surgery, 1982. **33**(2): p. 145-151.
59. Shiguma, S., et al., *The protective effect of coenzyme Q10 on myocardial metabolism and hemodynamics in open heart surgery*. Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery, 1983. **36**(4): p. 268-271.
60. Sunamori, M., et al., *Clinical experience of coenzyme Q10 to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization*. Cardiovascular Drugs and Therapy, 1991. **5**(2): p. 297-300.
61. Judy, W., W. Stogsdill, and K. Folkers, *Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery*. The clinical investigator, 1993. **71**(8): p. S155-S161.
62. Chello, M., et al., *Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting*. The Annals of thoracic surgery, 1994. **58**(5): p. 1427-1432.
63. Taggart, D.P., et al., *Effects of short-term supplementation with coenzyme Q10 on myocardial protection during cardiac operations*. The Annals of thoracic surgery, 1996. **61**(3): p. 829-833.
64. Zhou, M., et al., *Effects of coenzyme Q10 on myocardial protection during cardiac valve replacement and scavenging free radical activity in vitro*. Journal of Cardiovascular Surgery, 1999. **40**(3): p. 355.
65. Liu, J., et al., *Coenzyme Q10 for Parkinson's disease*. Cochrane database of systematic reviews, 2011(12).
66. Lee, J., J.H. Boo, and H. Ryu, *The failure of mitochondria leads to neurodegeneration: Do mitochondria need a jump start?* Advanced drug delivery reviews, 2009. **61**(14): p. 1316-1323.
67. Galasko, D.R., et al., *Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures*. Archives of neurology, 2012. **69**(7): p. 836-841.

68. Markley, H.G., *CoEnzyme Q10 and riboflavin: the mitochondrial connection*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2012. **52**: p. 81-87.
69. Rozen, T., et al., *Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive*. Cephalalgia, 2002. **22**(2): p. 137-141.
70. Cordero Morales, M.D., et al., *Oxidative Stress Correlates with Headache Symptoms in Fibromyalgia: Coenzyme Q10 Effect on Clinical Improvement*. PLoS One, 7 (4), e-35677, 2012.
71. Cordero, M.D., et al., *Coenzyme Q10: A novel therapeutic approach for Fibromyalgia? Case series with 5 patients*. Mitochondrion, 2011. **11**(4): p. 623-625.
72. Cordero, M.D., et al., *Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia?* 2013, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA.
73. Jolliet, P., et al., *Plasma coenzyme Q10 concentrations in breast cancer: prognosis and therapeutic consequences*. International journal of clinical pharmacology and therapeutics, 1998. **36**(9): p. 506-509.
74. Rusciani, L., et al., *Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. **54**(2): p. 234-241.
75. Domae, N., et al., *Cardiomyopathy and other chronic toxic effects induced in rabbits by doxorubicin and possible prevention by coenzyme Q10*. Cancer treatment reports, 1981. **65**(1-2): p. 79-91.
76. MANCINI, A., et al., *Coenzyme Q10 concentrations in normal and pathological human seminal fluid*. Journal of Andrology, 1994. **15**(6): p. 591-594.
77. Mancini, A., et al., *An update of Coenzyme Q<sub>10</sub> implications in male infertility: Biochemical and therapeutic aspects*. Biofactors, 2005. **25**(1-4): p. 165-174.
78. Safarinejad, M.R., *The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study*. International urology and nephrology, 2012. **44**(3): p. 689-700.

79. Teran, E., et al., *Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. **105**(1): p. 43-45.
80. Noia, G., et al., *Coenzyme Q10 in pregnancy*. Fetal diagnosis and therapy, 1996. **11**(4): p. 264-270.
81. Camougrand, N. and M. Rigoulet, *Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress*. Respiration physiology, 2001. **128**(3): p. 393-401.
82. Meyer, M., H.L. Pahl, and P.A. Baeuerle, *Regulation of the transcription factors NF- $\kappa$ B and AP-1 by redox changes*. Chemico-biological interactions, 1994. **91**(2-3): p. 91-100.
83. Fisher, G.J. and J.J. Voorhees. *Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo*. in *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 1998. Elsevier.
84. Fisher, G.J., et al., *Mechanisms of photoaging and chronological skin aging*. Archives of dermatology, 2002. **138**(11): p. 1462-1470.
85. Shindo, Y., et al., *Enzymic and non-enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin*. Journal of Investigative Dermatology, 1994. **102**(1): p. 122-124.
86. Moore, A., *The biochemistry of beauty*. EMBO reports, 2002. **3**(8): p. 714-717.
87. Masters, P. and S. Perlman, *In Fields Virology, (vol. 2) (Knipe, DM and Howley, PM, eds) pp. 825–858*. 2013, Lippincott Williams & Wilkins.
88. Zhong, N., et al., *Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003*. The Lancet, 2003. **362**(9393): p. 1353-1358.
89. Zaki, A.M., et al., *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(19): p. 1814-1820.

90. Lau, S.K., et al., *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. **102**(39): p. 14040-14045.
91. Qian, Z., et al., *Innate immune response of human alveolar type ii cells infected with severe acute respiratory syndrome–coronavirus*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2013. **48**(6): p. 742-748.
92. Lu, G., et al., *Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26*. Nature, 2013. **500**(7461): p. 227-231.
93. Li, Q., et al., *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia*. New England journal of medicine, 2020.
94. Cascella, M., et al., *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)*. Statpearls [internet], 2022.
95. Bosch, B.J., et al., *The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex*. Journal of virology, 2003. **77**(16): p. 8801-8811.
96. Li, W., et al., *Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus*. Nature, 2003. **426**(6965): p. 450-454.
97. Parasher, A., *COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment*. Postgraduate medical journal, 2021. **97**(1147): p. 312-320.
98. Wang, J., et al., *Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts*. Journal of leukocyte biology, 2020. **108**(1): p. 17-41.
99. Azkur, A.K., et al., *Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19*. Allergy, 2020. **75**(7): p. 1564-1581.
100. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. New England journal of medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
101. Lu, X., et al., *SARS-CoV-2 infection in children*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(17): p. 1663-1665.



102. Vivanti, A., et al., *Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection*. *Nat Commun* 11: 3572. 2020.
103. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. *Jama*, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
104. Zhang, W., et al., *Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes*. *Emerging microbes & infections*, 2020. **9**(1): p. 386-389.
105. Fang, Y., et al., *Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR*. *Radiology*, 2020.
106. Ochani, R., et al., *COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management*. *La Infezioni in Medicina*, 2021. **29**(1): p. 20-36.
107. Zhang, R. and E. Mylonakis, *In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon  $\beta$ -1a differed from standard care for in-hospital mortality*. *Annals of internal medicine*, 2021. **174**(2): p. JC17.
108. Horby, P., et al., *Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
109. Gordon, C.J., et al., *The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus*. *Journal of Biological Chemistry*, 2020. **295**(15): p. 4773-4779.
110. Sheahan, T.P., et al., *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses*. *Science translational medicine*, 2017. **9**(396): p. eaal3653.
111. Group, A.-S., *Remdesivir for the treatment of Covid-19: final report*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(19): p. 1813-1826.
112. Goldman, J.D., et al., *Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(19): p. 1827-1837.
113. Spinner, C.D., et al., *Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial*. *Jama*, 2020. **324**(11): p. 1048-1057.

114. Cao, B., et al., *A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020.
115. Rosas, I.O., et al., *Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(16): p. 1503-1516.
116. Alegre-Del-Rey, E.J., et al., *Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19*. Farm Hosp, 2022. **46**(3): p. 166-172.
117. Sönmez, H.E., et al., *Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature*. Clinical Rheumatology, 2018. **37**(12): p. 3329-3335.
118. Huet, T., et al., *Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study*. The Lancet Rheumatology, 2020. **2**(7): p. e393-e400.
119. Group, R.C., , *Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med, 2021. **384**: p. 693-704.
120. Duan, K., et al., *Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. **117**(17): p. 9490-9496.
121. Shen, C., et al., *Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma*. Jama, 2020. **323**(16): p. 1582-1589.
122. Zhai, P., et al., *The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **55**(5): p. 105955.
123. National Institutes of Health. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. 2022, October 19; Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.
124. World Health Organisation. *COVID-19 transmission and protective measures*. 2022, September 21; Available from:

<https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/transmission-protective-measures>.

125. Gvozdjakova, A., et al., *The importance of coenzyme Q10 and its ratio to cholesterol in the progress of chronic kidney diseases linked to non-communicable diseases*. Bratislavske Lekarske Listy, 2020. **121**(10): p. 693-699.
126. Lee, B.-J., et al., *A significant correlation between the plasma levels of coenzyme Q10 and vitamin B-6 and a reduced risk of coronary artery disease*. Nutrition research, 2012. **32**(10): p. 751-756.
127. Morimoto, T., et al., *Changes in coenzyme Q level in mitochondria of cirrhotic rat liver*. Life sciences, 1985. **36**(16): p. 1577-1580.
128. Todi, S. and S. Ghosh, *A Comparative Study on the Outcomes of Mechanically Ventilated COVID-19 vs Non-COVID-19 Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure*. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, 2021. **25**(12): p. 1377.
129. Kutsogiannis, D.J., et al., *Mortality and Pulmonary Embolism in Acute Respiratory Distress Syndrome From COVID-19 vs. Non-COVID-19*. Frontiers in Medicine, 2022. **9**.
130. Raith, E.P., et al., *Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit*. Jama, 2017. **317**(3): p. 290-300.
131. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical care medicine, 1985. **13**(10): p. 818-829.
132. Gueguen, N., et al., *Secondary coenzyme Q deficiency in neurological disorders*. Free Radical Biology and Medicine, 2021. **165**: p. 203-218.
133. Yen, H.-C., et al., *Levels of Coenzyme Q10 and Several COQ Proteins in Human Astrocytoma Tissues Are Inversely Correlated with Malignancy*. Biomolecules, 2022. **12**(2): p. 336.
134. Shidal, C., et al., *Prospective study of plasma levels of coenzyme Q10 and lung cancer risk in a low-income population in the Southeastern United States*. Cancer Medicine, 2021. **10**(4): p. 1439-1447.

135. Shimizu, M., et al., *Low circulating coenzyme Q10 during acute phase is associated with inflammation, malnutrition, and in-hospital mortality in patients admitted to the coronary care unit*. Heart and vessels, 2017. **32**(6): p. 668-673.
136. Aaseth, J., J. Alexander, and U. Alehagen, *Coenzyme Q10 supplementation—In ageing and disease*. Mechanisms of Ageing and Development, 2021. **197**: p. 111521.
137. Raizner, A.E. and M.A. Quiñones, *Coenzyme Q10 for patients with cardiovascular disease: JACC Focus Seminar*. Journal of the American College of Cardiology, 2021. **77**(5): p. 609-619.
138. Martelli, A., et al., *Coenzyme Q10: Clinical applications in cardiovascular diseases*. Antioxidants, 2020. **9**(4): p. 341.
139. Vassiliou, A.G., et al., *Serum coenzyme Q10 levels are decreased in critically-ill septic patients: results from a preliminary study*. Biological Research For Nursing, 2021. **23**(2): p. 198-207.
140. Kaikkonen, J., et al., *Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans*. FEBS letters, 1999. **443**(2): p. 163-166.
141. Alehagen, U., et al., *Dietary supplementation with selenium and coenzyme Q10 prevents increase in plasma d-dimer while lowering cardiovascular mortality in an elderly swedish population*. Nutrients, 2021. **13**(4): p. 1344.
142. Kalén, A., E.-L. Appelkvist, and G. Dallner, *Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues*. Lipids, 1989. **24**(7): p. 579-584.
143. Hasanloei, M.A.V., et al., *Effect of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress and clinical outcomes in patients with low levels of coenzyme Q10 admitted to the intensive care unit*. Journal of nutritional science, 2021. **10**.
144. Blot, M., et al., *CXCL10 could drive longer duration of mechanical ventilation during COVID-19 ARDS*. Critical Care, 2020. **24**(1): p. 1-15.
145. Hedberg, P., et al., *Ventilator-associated lower respiratory tract bacterial infections in COVID-19 compared with non-COVID-19 patients*. Critical care medicine, 2022. **50**(5): p. 825.

146. Kaegi-Braun, N., et al., *Evaluation of nutritional support and in-hospital mortality in patients with malnutrition*. JAMA network open, 2021. **4**(1): p. e2033433-e2033433.
147. Lew, C.C.H., et al., *Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: a systematic review*. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2017. **41**(5): p. 744-758.